



T.C.

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**OBEZ HASTALARDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ
VARLIĞININ İNSÜLİN DİRENCİ VE
DİSLİPİDEMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Yakup YAVUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2025



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

OBEZ HASTALARDA SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ

VARLIĞININ İNSÜLİN DİRENCİ VE

DİSLİPİDEMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Yakup YAVUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ufuk ÜNLÜ

TOKAT

2025

TEŞEKKÜR

Hem asistanlık eğitimimde hem de tez çalışmamın yürütülmesi sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Ufuk ÜNLÜ'ye, Tokat Gop Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Nagihan YILDIZ ÇELTEK'e, Dr. Öğr. Üyesi Elif ERDOĞDU CEYLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Gülseren OKTAY'a ve birlikte çalışma imkanı bulduğum veya bulamadığım diğer bölümlerdeki kıymetli Hocalarıma,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım, halen uzmanlık eğitimine devam eden ve başta Uzm. Dr. Mutafa Kaya ve uzmanlığını almış olan değerli arkadaşlarıma, palyatif servis ekibine ve ismini burada zikredersem sayfanın sonunun gelmeyeceği pek değerli doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma ve abi, ablalarıma, eş, dost ve akrabalarıma,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama, kardeşime ve ablalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yakup YAVUZ

ÖZET

Amaç: Obez hastalarda subklinik hipotiroidinin dislipidemi ve insülin direnci üzerindeki etkisini incelemek.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız Kasım 2021 ve Kasım 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabil Dalı Obezite Polikliniğine başvuran obezite tanısı alan 18-65 yaş aralığındaki hastaların biyokimyasal ve antropometrik verileri hastane dosyaları ve resmi otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hasta kayıtlarından yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler (vücut kitle indeksi), biyokimyasal parametreler (açlık serum glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol), tiroid fonksiyon testleri (serbest T4, serbest T3, TSH) tarandı. Laboratuar değerlerine ve antropometrik ölçümlere etkileri nedeniyle Diyabetes Mellitus, Hiperlipidemi, Hiperprolaktinemi, Konjenital Adrenal Hiperplazi, Cushing Sendromu, Hipertansiyon, Neoplazm öyküsü olanlar, Polikistik Over Sendromu, herhangi bir ilaç kullanan hastalar (örn. İnsüline duyarlılığı artıran ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, kortikosteroidler ve GnRH agonistleri ve antagonistleri) çalışma dışında tutuldu. VKİ: 30 ve üstü olanlar obez diye nitelendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapılmıştır. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 963 hasta incelenmiş olup kriterleri karşılayan 463 hasta gruplara dahil edildi. Subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi ve kontrol grubu olarak hastalar incelendi. 463 hasta arasında subklinik hipotiroidi prevalansı %3,67, aşikar hipotiroidi prevalansı ise %11,45, subklinik hipertiroidi %0,21 saptandı ve aşikar hipertiroidi ise saptanmadı. Sadece Dahil Edilme Kriterlerini karşılayan 856 hasta yetişkin obezite tanısı ile incelendiğinde bu hastalar arasından subklinik hipotiroidi prevanlansı ise %2,8 ve aşikar hipotiroidi prevalansı ise %14,3 olarak saptandı.

Aşikar-subklinik-kontrol gruplarının karşılaştırmasında TSH, total insülin, HOMA-IR ve HDL Kolesterol ile gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu; Aşikar-Subklinik gruplarının karşılaştırmasında Total İnsülin, HOMA-IR, HDL Kolesterol ile gruplararası anlamlı farklılık olduğu; Aşikar-Kontrol gruplarının karşılaştırmasında Yaş, TSH, Glukoz, Total İnsülin ve HOMA-IR ile gruplar arasında anlamlı farklılık

olduğu; Subklinik-Kontrol gruplarının karşılaştırmasında TSH ile gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<,005$)

TSH ve VKİ arasında, TSH ve HOMA-IR arasında ve TSH ve lipit parametreleri arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca, TSH ile VKİ arasında ilişki bulunmaması, literatürde nadir rastlanan bulgulardan biri olarak dikkat çekmektedir.

Hastaların triod durumuna göre bazı demografik verilerinin ortalamaları değerlendirildiğinde “Aşık Hipotiroidi” grubunda yaş, TSH, Serbest T4, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol ve Total Kolesterol ortalama değerlerinin; “Subklinik Hipotiroidi” grubunda BKİ, Trigliserid ortalama değerlerinin; “Kontrol” grubunda glukoz, total insülin, HOMA-IR ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen 463 obez erişkinde subklinik hipotiroidi prevalansı %3,67 olarak bulundu. VKİ ile TSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca, hastaların serum TSH düzeyleri ile açlık serum glukozu, insülin düzeyleri, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri ve HOMA-IR skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Obez erişkinlerde subklinik hipotiroidi ile insülin direnci veya dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Obezite, subklinik hipotiroidizm, insülin direnci, dislipidemi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the effects of subclinical hypothyroidism on dyslipidemia and insulin resistance in obese individuals.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted using the biochemical and anthropometric data of patients aged 18–65 who were diagnosed with obesity and applied to the Obesity Outpatient Clinic of Tokat Gaziosmanpaşa University Hospital, Department of Family Medicine, between November 2021 and November 2024. Data were obtained through the hospital records and official automation system. Variables analyzed included age, sex, anthropometric measurements (body mass index – BMI), biochemical parameters (fasting serum glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol), and thyroid function tests (free T3, free T4, TSH). Patients with conditions that could affect laboratory or anthropometric values (e.g., diabetes mellitus, hyperlipidemia, hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, Cushing’s syndrome, hypertension, neoplasms, polycystic ovary syndrome) or those using medications (e.g., insulin sensitizers, oral contraceptives, antiandrogens, statins, aspirin, corticosteroids, GnRH agonists/antagonists) were excluded from the study. Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m². Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0, and p-values < 0.05 were considered statistically significant.

Results: A total of 963 patients were evaluated in the study, and 463 patients who met the inclusion criteria were included in the analysis. These patients were categorized into three groups: subclinical hypothyroidism, overt hypothyroidism, and a control group. Among the 463 patients, the prevalence of subclinical hypothyroidism was 3.67%, overt hypothyroidism was 11.45%, and subclinical hyperthyroidism was 0.21%; no cases of overt hyperthyroidism were detected. When 856 patients who solely met the inclusion criteria and were diagnosed with adult obesity were analyzed, the prevalence of subclinical hypothyroidism was found to be 2.8% and the prevalence of overt hypothyroidism was 14.3%.

When comparing the overt, subclinical, and control groups, significant differences were found in TSH, total insulin, HOMA-IR, and HDL cholesterol levels. Significant differences were observed between the overt and subclinical groups in total insulin,

HOMA-IR, and HDL cholesterol; between overt and control groups in age, TSH, glucose, total insulin, and HOMA-IR; and between subclinical and control groups only in TSH levels ($p<0.005$).

No significant associations were found between TSH and body mass index (BMI), TSH and HOMA-IR, or TSH and lipid parameters. Moreover, the absence of a correlation between TSH and BMI stands out as a rare finding in the existing literature.

When evaluating the average demographic and biochemical parameters by thyroid status: the overt hypothyroidism group had higher mean values for age, TSH, free T4, LDL cholesterol, HDL cholesterol, and total cholesterol; the subclinical hypothyroidism group had higher mean BMI and triglyceride levels; and the control group had higher mean glucose, total insulin, and HOMA-IR levels.

Conclusion: Among the 463 obese adults included in our study, the prevalence of subclinical hypothyroidism was found to be 3.67%. No significant association was found between BMI and TSH levels. Furthermore, no statistically significant correlations were observed between serum TSH levels and fasting serum glucose, insulin levels, total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol levels, or HOMA-IR scores. No significant association was identified between subclinical hypothyroidism and insulin resistance or dyslipidemia in obese adults.

Keywords: Obesity, subclinical hypothyroidism, insulin resistance, dyslipidemia

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPOTİROİDİ.....	3
2.2. OBEZİTE.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
4.BULGULAR.....	59
5.TARTIŞMA.....	75
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
7.KAYNAKLAR.....	84

KISALTMALAR

Kısaltma	Açıklama
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
TFT:	Tiroid Foksiyon Testi
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
T4:	Tiroidin
T3:	Triiodotiroin
GnRH:	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HOMA-İR:	İnsülin Direncinin Homeostatik Model Değerlendirmesi
Hdl-K:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
Ldl-K:	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
VLDL:	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
TG:	Trigliserit
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
DM:	Diyabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
MC4R:	Melanokortin 4 Reseptörü
LEPR:	Leptin Reseptörü
POMC:	Pro-opiomelanocortin
PCSK1:	Proprotein Konvertaz Subtilisin/Kexin tip 1
NHANES:	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi

PO:	Oral ilaç alımı
IV:	İntravenöz
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
OTC:	Reçetesiz İlaç Yardımcıları
NAYKH:	Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı
GLP-1:	Glukagon Benzeri Peptit-1
GIP:	Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Polipeptit
FDA:	Food and Drug Administration
ACE:	Anjiotensin Converting Enzim
BB:	Beta Bloker
KKB:	Kalsiyum Kanal Blokeri
OSAS:	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
T2DM:	Tip 2 Diyabetus Mellitus
KY:	Kalp Yetmezliği
MI:	Miyokard İnfarktüsu
AF:	Atriyal Fibrilasyon
CRP:	C-reaktif protein
MetS:	Metabolik Sendrom
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu

BÇ:	Bel Çevresi
KÇ:	Kalça Çevresi
HbA1c:	Glikohemoglobin
OGTT:	Oral Glukoz Tolerans Testi
İL-6:	İnterlökin-6
PAİ-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
NASH:	Non Alkolik Seatohepait
ALT:	Alanin aminotransferaz
PKOS:	Polikistik Over Sendromu
SHBG:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TNF- α :	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
LH:	Lüteinizan Hormon
GÖR:	Gastroözefagial Reflü
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1
İR:	İnsülin Direnci
NO:	Nitrik Oksit
PI-3 kinaz:	Fosfatidilinozitol-3 kinaz
IRAS:	İnsülin Resistance Atherosclerosis Study
SH:	Sublinik Hipotiroidi
AH:	Aşık Hipotiroidi
KG:	Kontrol Grubu

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların triod durumuna göre bazı demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırması.....	
Tablo 2: Hastaların tiroid durumuna göre cinsiyet ve yaş aralığının dağılımı ve gruplararası karşılaştırması.....	
Tablo 3. Aşıkâr Hipotroidili hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.....	
Tablo 4. Subklinik Hipotroidili hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.....	
Tablo 5. Kontrol grubundaki hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki.....	

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları bebeklerde beyin ve somatik gelişimin ve yetişkinlerde metabolik aktivitenin kritik belirleyicileridir; ayrıca hemen hemen her organ sisteminin işlevini etkilemektedirler. Tiroid hormonları bu işlevleri yerine getirmek için sürekli olarak kan ve dokularda mevcut olmalıdır. Bu etki için salgılanması ve depolanması tiroid bezinde sürdürülür. Tiroid hormonları aynı zamanda diğer hormonlar gibi etkilerini gösterebilmesi için kan ve dokularda optimal düzeylerde bulunması gerekmektedir. Bu optimizasyon, hormonun biyosentezi ve salgılanma miktarını kontrol ile görevli dolaşımdaki değişen konsantrasyonlarına bağlı çok hassas bir düzenleyici mekanizma tarafından dar sınırlar içinde tutulur. Bu dengenin çeşitli nedenlerle bozulmasıyla birlikte hipertiroidi ve hipotiroidi diye tanımlanan multisistemik hastalıklar oluşmaktadır. Tiroid hormonlarının üretimin artmasıyla hipertiroidi ve azalması ile hipotiroidi kliniği ile karşımıza çıkmaktadır.

Tiroid bezinin hormonal hastalıkları bir çok semptom ve bulgu vermesiyle birlikte hipotiroidi hastalığı daha çok metabolizma yavaşlaması ile, hipertiroidi ise metabolizma hızlanması ile giden bir durumdur. Sonuç olarak hipotiroidide katabolizma azalması ile kilo alımı hipertiroidide ise katabolizma artışı ile kilo kayıpları yaşanmaktadır. Hipotiroidinin bu etkisi toplumsal sağlık sorunu olan obezitenin yaygınlaşmasına neden olabilmektedir.

Aynı zamanda hipotiroidide yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması azalması sonucu metabolik hastalıklar görülmektedir. Yağ metabolizmasında bozulma ile lipit değerlerinin kanda normal aralıkta tutulmaması ile hiperlipidemik hastalıklara neden olmakta, karbonhidrat metabolizmasındaki bozulmaya bağlı glukoz kullanım bozukluğu ile insülin direnci oluşması ve protein metabolizma bozukluğu olarak da fizyolojik dozlarda anabolik (yapım) etki gösteren bu hormonlar hipotiroidide katabolik etki (kaslardan amino asit salınımı, protein yıkımı ve daha az sayıda da olsa protein sentezi ve üre oluşumu) göstererek protein yıkımına neden olmaktadır. Bu da kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok hastalık için risk oluşturmaktadır.

Hipotiroidi hastalığı için birkaç sınıflandırma mevcut olup; laboratuvar değerlerine göre bakıldığında aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi olarak iki grupta incelenir. Aşikar hipotiroidi T4 ve T3 değerinin düşük referans değerlerde olmakla

birlikte TSH değerinin yüksek veya normal referans değerlerde olduğu durum olup birçok çalışmada metabolizma değişikleri, büyümeye ve gelişmeye olan etkileri ve organ ve sistem değişiklikleri gösterilmiştir. Fakat subklinik hipotiroidi T3 ve T4 değerinin normal referans sınırlarda TSH değerinin yüksek referans değerlerde olduğu durum olup metabolizma değişiklerine, büyümeye ve gelişmeye olan etkileri ve organ ve sistem değişiklikleri üzerine olan çalışmalar yeterli düzeye ulaşmamıştır.

Genetik, davranışsal, çevresel ve kültürel faktörlerin etkisiyle oluşan ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, Dünya Sağlık rgt (DSÖ) tarafından “yağ dokularında sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesi” olarak tanımlanmaktadır. Obezite tiroid hormonu eksikliklerinde olduğu gibi insülin direnci, diyabete yatkınlık ve dislipidemi gibi birçok metabolik sorun sağlıklı bireylere göre daha fazla görülmekte ve kardiyovasküler, gastrointestinal ve endokrin sistem komplikasyonlarına sebep olarak metabolik sendrom, ateroskleroz, tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon gibi multisistemik hastalıkların gelişmesine sebep olmaktadır. Obezitenin toplumda çok yaygın görülmesi komorbiditide açısından komplikasyonların ve diğer hastalıkların takip ve tedavisinde göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur.

Bu alışmamızda amacımız kardiyavaskler risk faktörleri olan dislipidemi ve insülin direnci açısından subklinik hipotiroidili obez hastalarda, aşıkar hipotiroidili obez hastalarda ve tiroidin hormonal anormalliği olmayan obez hastalarda farklılığı gözlemek ve subklinik hipotiroidinin obez hastalarda dislipidemiye ve insülin direncine katkısı olup olmadığını belirlemek.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPOTİROİDİ

2.1.1. TERMİNOLOJİ

2.1.1.1. Klinik Açıklama

Hipotiroidi, tiroid hormonunun yetersiz sentezi ve salgılanması sonucu oluşan bir rahatsızlıktır.

2.1.1.2. Sınıflandırma

Kusur yerine göre (1)

- **A-Birincil (vakaların %99'u)**
 - ✓ Yetişkin/edinilmiş
 - ✓ Konjenital
- **B-İkincil/üçüncül (merkezi)**
 - ✓ Hipofiz hastalığı veya disfonksiyonu (ikincil)
 - ✓ Hipotalamik hastalık veya disfonksiyon (üçüncül)

Laboratuvar Değerlerine Göre (1)

- **A-Aşık**
 - ✓ Azalmış periferik tiroid hormon seviyeleri (düşük T₄ ve/veya T₃) ile birlikte serum TSH seviyesi üst referans sınırından daha yüksek. Daha ciddi belirti ve semptomlar gösterir.
- **B-Subklinik**
 - ✓ Normal serbest T₄ seviyesi ile birlikte serum TSH seviyesi üst referans sınırından daha yüksek. Asemptomatik olabilir.

2.1.2. TANI

2.1.2.1. Belirti ve Bulgular

Hastaların önemli bir kısmı asemptomatiktir. En yaygın semptomlar şunları içerir:

Cilt ve Ekler(2)

Hipotiroidizm, dermis ve diğer dokulardaki temel maddenin bileşimini değiştiren bir hyaluronik asit birikimine neden olur. Bu materyal higroskopiktir ve tam

gelişmiş hipotiroidizm ile kalınlaşmış özelliklerden ve kabarık görünümünden (miksödem) sorumlu olan müsinöz ödemi üretir. Miksödemli doku karakteristik olarak bataklıktır ve çukurlaşmaz ve göz çevresinde, el ve ayakların sırtında ve supraklaviküler fossalarda görülür. Dilin büyümesine, faringeal ve laringeal mukoza zarının kalınlaşmasına neden olur.

Hipotiroidide cilt kabarık bir görünüme sahip olmasının yanı sıra kutanöz vazokonstriksiyonun bir sonucu olarak soluk ve serindir. Ter bezlerinin ve yağ bezlerinin salgıları azalır, bu da cildin kuruluğuna ve kabalığına yol açar, bu da aşırı durumlarda iktiyozisli hastalarda görülene benzeyebilir. Derinin histopatolojik incelemesinde, kıl foliküllerinin ve ter bezlerinin tıkanması ile hiperkeratoz ortaya çıkarır; hiperkarotenemi cilde sarı bir renk verir ancak skleral ikterusa neden olmaz.

Derinin yaraları yavaş iyileşme eğilimindedir. Kolay morarma, kılcal kırılmalardaki artıştan kaynaklanır. Baş ve vücut kılları kuru ve kırılmalıdır, parlaklıktan yoksundur ve dökülme eğilimindedir. Kaşların temporal yönlerinden kaybı olabilir, ancak bu hipotiroidizm için spesifik değildir. Saçın büyümesi gecikir, böylece saç kesimi ve tıraş daha az sıklıkta gereklidir. Tırnaklar kırılmalıdır ve yavaş uzar. Topikal T₃ Ötiroid fare modelinde yara iyileşmesini hızlandırdığı ve saç büyümesini uyardığı gösterilmiştir ve bu süreçlerde tiroid hormonunun rolünü göstermektedir.

Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidizmi olan hastalarda, otoimmün cilt durumu vitiligo'nun karakteristik pigmentasyon kaybı olan cilt lezyonları da olabilir.

Kardiyovasküler Sistem(2)

İstirahatteki kardiyak debi, hem atım hacminde hem de kalp atış hızında bir azalma nedeniyle azalır, bu da tiroid hormonlarının inotropik ve kronotropik etkilerinin kaybını yansıtır. İstirahatte periferik vasküler direnç artar ve kan hacmi azalır. Bu hemodinamik değişiklikler nabız basıncının daralmasına, dolaşım süresinin uzamasına ve dokulara kan akışının azalmasına neden olur. Cilt dolaşımındaki azalma, cildin serinliğinden ve solukluğundan ve soğuğa duyarlılığından sorumludur. Çoğu dokuda, kan akışındaki azalma oksijen tüketimindeki azalma ile orantılıdır, bu nedenle arteriyovenöz oksijen farkı normal kalır. İstirahatteki hemodinamik değişiklikler konjestif kalp yetmezliğine benzer. Bununla birlikte, hipotiroidizmde, hipotiroidi durumu şiddetli ve uzun süreli olmadıkça, egzersize yanıt olarak normal olarak kalp debisi artar ve periferik vasküler direnç azalır.

Şiddetli primer hipotiroidizmde kalp silueti genişler ve kalp seslerinin yoğunluğu azalır. Bu bulgular büyük ölçüde protein ve glikozaminoglikanlar açısından zengin sıvının perikardiyal kese içine efüzyonunun sonucudur, ancak miyokard da genişleyebilir. Anjina pectoris ilk olarak hipotiroidi durumunun tiroid hormonu ile tedavisi sırasında ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir, ancak hipotiroidizm ve koroner arter hastalığı olan hastaların çoğunda tedavi ile anjinal semptomlarda herhangi bir değişiklik veya iyileşme olmaz. Elektrokardiyografik değişiklikler arasında sinüs bradikardisi, PR aralığının uzaması, P dalgası ve QRS kompleksinin düşük amplitüdü, ST segmentinde değişiklikler ve düzleşmiş veya ters T dalgaları bulunur. Perikardiyal efüzyon muhtemelen şiddetli hipotiroidizmdeki düşük amplitüdden sorumludur. Sistolik zaman aralıkları değiştirilir; Ejeksiyon periyodu uzar ve preejeksiyon periyodunun sol ventrikül ejeksiyon süresine oranı artar. Ekokardiyografik incelemelerde istirahat sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu aşık ve bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidi ortaya koymuştur. Hipotiroidi tedavi edildiğinde bu bulgular normale döner. Genişlemiş bir kalp, hemodinamik ve elektrokardiyografik değişiklikler ve serum enzim değişikliklerinin kombinasyonu *miksödem kalbi* olarak adlandırılmıştır. Eşlik eden organik kalp hastalığının yokluğunda, tiroid hormonu ile tedavi, miksödem kalbinin hemodinamik, elektrokardiyografik ve serum enzim değişikliklerini düzeltir ve kalp boyutunu normale döndürür.

Hipotiroidizm, sınırda yüksek trigliserit seviyeleri ile sürekli olarak total ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol yükselmeleri ile ilişkilidir. Açık hipotiroidizm tedavisi ile total kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve apolipoprotein B1'de önemli bir azalmaya neden olur. Orijinal serum TSH konsantrasyonu ve serum LDL'nin yükselmesi ne kadar yüksekse, tedaviden sonra LDL kolesteroldeki azalmanın büyüklüğü o kadar büyük olur. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, apolipoprotein A1 ve lipoprotein A'da daha küçük azalmalar görülebilir. Subklinik hipotiroidizmin tedavisinde de toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve apolipoprotein B1'de azalmaya neden olur, ancak değişiklikler daha az büyüklüktedir.

Hipotiroidizmin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup, bu durum muhtemelen arter intima-media kalınlığı üzerindeki etkisi aracılığıyla ortaya konmuştur. Ayrıca, bazı çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların subklinik hipotiroidizm ile görülen artmış mortaliteye aracılık ettiği görülmektedir. Bununla birlikte, tüm çalışmalar hipotiroidizm,

kardiyovasküler hastalık ve mortalite arasında bir bağlantı olduğunu göstermiyor. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde, 10 yıldan fazla bir süredir 65 yaş ve üstü erkek ve kadınları takip eden prospektif bir çalışma, hipotiroidizmin (açık veya subklinik) kardiyovasküler sonuç veya mortalite oranı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir. Retrospektif kardiyovasküler sonuç çalışmaları, hipotiroidizmin, özellikle subklinik hipotiroidizmin tedavisindeki iyileşmenin öncelikle orta yaşlı kişilerde ve 65 ila 70 yaş üstü bireylerde olduğunu göstermektedir.

Tiroid disfonksiyonları periferik vasküler direnç, renal fonksiyonlar, vücut volümü, endotelial fonksiyonlar, kalp hızı ve kardiyak output üzerine etkileri ile kan basıncı değişikliklerine yol açabilmektedir. Hipotiroidide özellikle diyastolik hipertansiyon (HT) olmakla beraber sistolik kan basıncı da yükselir. Subklinik hipotiroidide sistolodiyastolik HT gözlenir.

Solunum Sistemi(2)

Hipotiroidizm, solunumun merkezi düzenlenmesine etki ederek solunumu, solunum kaslarının, üst solunum yollarının ve dilin innervasyonunu ve işlevini etkiler. Plevral efüzyonlar genellikle sadece radyolojik incelemede belirgindir, ancak nadir durumlarda nefes darlığına neden olabilir. Akciğer hacimleri genellikle normaldir, ancak maksimum solunum kapasitesi ve difüzyon kapasitesi azalır. Şiddetli hipotiroidizmde, solunum kaslarının miksödemli tutulumu ve hem hipoksik hem de hiperkapnik ventilasyon sürücülerinin depresyonu, alveoler hipoventilasyon ve karbondioksit tutulumuna neden olabilir ve bu da miksödem komasının gelişimine katkıda bulunabilir. Hipotiroidi hastalarında obstrüktif uyku apnesi prevalansında artış görülür ve genellikle ötiroid durumunun restorasyonu ile tersine çevrilir.

Gastrointestinal Sistem(2)

Hipotiroidizmi olan hastaların çoğu ılımlı bir kilo artışı yaşasa da, iştah genellikle azalır. Meydana gelen kilo alımı, kısmen dokulardaki hidrofilik glikoprotein birikintileri tarafından sıvının tutulmasından kaynaklanır, ancak genellikle vücut ağırlığının % 10'unu geçmez. Büyük kilo alımı nadiren hipotiroidizm ile ilişkilidir. Hipotiroidi tedavisinden sonra gözlenen kilo kaybı, fazla vücut suyunun atılmasından kaynaklanır. Peristaltik aktivite azalır ve azalan gıda alımı ile birlikte kabızlık şikayetinin sık görülmesinden sorumludur. Buna sekonder dışkı impaksiyonuna

(miksödem megakolon) yol açabilir. Karnın gaz halinde şişmesi (miksödem ileus), kolik ağrı ve kusma eşlik ediyorsa, mekanik ileusu taklit edebilir.

Primer hipotiroidizmi olan hastalarda maksimal histamin stimülasyonundan sonra aklorhidri mevcut olabilir. Gastrik parietal hücrelere karşı dolaşımdaki antikorlar, primer hipotiroidizmi olan hastaların yaklaşık üçte birinde bulunmuştur ve mide mukozasının atrofisine ikincil olabilir.

Hipotiroidizmin bağırsak emilimi üzerinde karmaşık etkileri vardır. Birçok madde için emilim oranları azalmasına rağmen, azalan barsak motilitesi emilim için daha fazla zaman tanıyabileceğinden, emilen toplam miktar normal veya hatta artmış olabilir. Malabsorbsiyon bazen açıktır.

Karaciğer fonksiyon testi sonuçları genellikle normaldir, ancak muhtemelen bozulmuş klerens nedeniyle aminotransaminaz seviyeleri yükselebilir. Hipotiroidizm, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı için predispozan bir faktör olarak kabul edilmektedir. Hipotiroidizm, kolesterol metabolizmasının azalması, safra kolesterolü aşırı doygunluğu ve safra kesesinin bozulmuş motilitesi, kasılması ve dolumu ile ilişkilidir ve bunların tümü safra kesesi taşlarının büyümesine katkıda bulunur. Ek olarak, safra kanallarından çökeltilerin bozulmuş temizlenmesi, Oddi gevşemesinin sfinkterinin azalması ve safra akışının gecikmesi, ortak safra kanalı taşlarının birikmesine neden olur.

Merkezi ve Periferik Sinir Sistemi(2)

Tiroid hormonu, merkezi sinir sisteminin gelişimi için gereklidir. Fetal yaşamda veya doğumda eksiklik, hücresel süreçlerin zayıf gelişimi, gecikmiş miyelinasyon ve azalmış vaskülarite ile kortikal nöronların hipoplazisi dahil olmak üzere nörolojik gelişimi bozar. Eksiklik doğum sonrası erken dönemde düzeltilmezse, hasarın geri dönüşü yoktur. Yetişkin yaşamında başlayan tiroid hormonu eksikliği, genellikle hormonla tedaviye yanıt veren daha az şiddetli belirtilere neden olur. Serebral kan akışı azalır, ancak serebral oksijen tüketimi genellikle normaldir; Bu bulgu, izole edilmiş beyin dokusunun oksijen tüketiminin in vitro olarak, diğer dokuların çoğundan farklı olarak, tiroid hormonlarının uygulanmasıyla uyarılmadığı sonucuyla uyumludur. Ağır vakalarda, azalmış serebral kan akışı serebral hipoksiye yol açabilir.

Tiroid hormon eksikliğinde konuşma dahil tüm zihinsel fonksiyonlar yavaşlar. İnisiyatif kaybı mevcuttur, hafıza kusurları yaygındır, uyuşukluk ve uyku hali belirgindir ve yaşlı hastalarda demans senil demans ile karıştırılabilir.

Psikiyatrik bozukluklar yaygındır ve genellikle paranoyak veya depresif tiptedir ve ajitasyona (miksödem deliliği) neden olabilir. Baş ağrısı sık görülür.

Epileptik nöbetler bildirilmiştir ve miksödem komasında ortaya çıkma eğilimindedir. Gece körlüğü, karanlığa adaptasyon için gerekli olan pigmentin yetersiz sentezinden kaynaklanır. Sekizinci kraniyal sinirin miksödemi ve seröz otitis media nedeniyle algısal tipte işitme kaybı sık görülür. Sensörinöral sağırılık da mevcut olabilir.

Kalın, geveleyerek konuşma ve ses kısıklığı, sırasıyla dil ve gırtlığın miksödemli infiltrasyonundan kaynaklanır. Vücut hareketleri yavaş ve beceriksizdir ve serebellar ataksi oluşabilir. Ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma sık görülür(nöropati); Parmaklarda bu semptomlar, karpal tüneldeki median sinirin içinde ve çevresinde glikozaminoglikan birikintilerinin neden olduğu basıya bağlı olabilir (karpal tünel sendromu). Tendon refleksleri, özellikle gevşeme aşamasında yavaştır ve karakteristik "asılı kalma refleksleri" üretir; Bu fenomen, sinir iletimindeki bir gecikmeden ziyade kas kasılma ve gevşeme hızındaki bir azalmadan kaynaklanmaktadır. Serebellar ataksisi olan hastalarda, serebellumda nöral miksödemli glikojen ve müsinoz materyal infiltratları bulunur.

Epidemiyolojik çalışmalar, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere demans ile hipotiroidizm arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, güçlü bir etiyolojik bağlantı kurulmamıştır. Bu ilişkiyi ikna edici bir şekilde göstermek zordur, çünkü yaşlı popülasyonda tiroid hastalığı insidansı yüksektir ve demans gibi yaşla birlikte artar. Bununla birlikte, TSH yükselmesinin süresi riski artırıyor gibi görünmektedir. Sublinik hipotiroidizm, yaklaşık 80.000 birey üzerinde yapılan yeni bir çalışmada bilişsel işlevle ilişkilendirilmemiştir.

Kas Sistemi(2)

Kasların sertliği ve ağrısı hipotiroidizmde yaygındır ve soğuk havalarda daha da kötüleşir. Gecikmiş kas kasılması ve gevşemesi, hareket yavaşlığına ve tendon reflekslerinin gecikmesine neden olur. İnterstisyel miksödem nedeniyle kas kütlesi

azalabilir veya biraz artabilir ve kaslar sıkı olma eğilimindedir. Nadiren, kas aktivitesinin yavaşlığı ile kas kütlesinde derin bir artış baskın tezahür olabilir

İskelet Sistemi: Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması(2)

Tiroid hormonu, iskeletin normal büyümesi ve olgunlaşması için gereklidir ve büyüme başarısızlığı hem genel protein sentezinin bozulması hem de büyüme hormonunun, özellikle de insülin benzeri büyüme faktörü 1'in azalmasından kaynaklanır. Tiroid hormonu reseptörü izoformları α ve β kemik olgunlaşmasında belirli rollere sahiptir. Ergenlik döneminden önce, tiroid hormonu kemiğin olgunlaşmasında büyük rol oynar. Yaşamın erken dönemlerinde tiroid hormonu eksikliği, hem gelişimde gecikmeye hem de epifiz kemikleşme merkezlerinin (epifiz disgenезisi) anormal, lekeli bir görünüme yol açar. Doğrusal büyümenin bozulması, uzuvların gövdeye göre orantısız bir şekilde kısa olduğu, ancak kıkırdak büyümesinin etkilenmediği cüceliğe yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmi olan çocuklar, yeterli tedaviden sonra bile, orta ebeveyn boy hesaplamalarına dayanarak tahmin edilen yüksekliğe ulaşamazlar.

Serumdaki kalsiyum ve fosfor seviyeleri genellikle normaldir, ancak kalsiyum biraz yükselebilir. Alkalen fosfataz seviyesi infantil ve juvenil hipotiroidide genellikle normalin altındadır. Kemik yoğunluğu artabilir.

Böbrek Fonksiyonu: Su ve Elektrolit Metabolizması(2)

Hipotiroidizmde renal kan akışında, glomerüler filtrasyon hızında ve tübüler reabsorptif ve sekretuar maksimlarda geri dönüşümlü azalmalar görülür. Kan üre azotu ve serum kreatinin seviyeleri normaldir, ancak ürik asit seviyeleri artabilir. İdrar akışı azalır ve bir su yükünün atılımındaki gecikme, normal günlük idrar atılım modelinin tersine dönmesine neden olabilir. Su atılımındaki gecikme, azalmış böbrek perfüzyonunun bir sonucu olarak nefronun distal seyreltme segmentine azalan hacim iletiminden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Hiponatremi uygunsuz vazopressin salgılanmasına (uygunsuz antidiüretik hormon [SIADH] sekresyonu sendromu) atfedilmeden önce şiddetli hipotiroidizm dışlanmalıdır. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hipotiroidi prevalansı yüksektir ve tedavi ile böbrek fonksiyonlarında iyileşme gösterilmiştir

Böbrek atılımının bozulması ve dokulardaki hidrofilik birikintilerin suyu tutması, plazma hacmi azalsa bile toplam vücut suyunun artmasına neden olur. Bu

artış, zaman zaman değiştirilebilir sodyum düzeyinin artması nedeniyle görülen hiponatremiye de katkıda bulunur.

Hematopoetik Sistem(2)

Azalan oksijen gereksinimlerine ve eritropoietin üretiminin azalmasına yanıt olarak, kırmızı kan hücresi kütlesi azalır; Bu, sıklıkla ortaya çıkan hafif normositik, normokromik anemide belgindir. Daha az yaygın olarak, anemi makrositiktir, bazen B vitamini eksikliğinden kaynaklanır. Primer hipotiroidizmde pernisiyöz anemi (ve belirgin anemi olmaksızın aklorhidri ve B12 vitamini eksikliği) görülme sıklığı yüksektir

Toplam ve diferansiyel beyaz kan hücresi sayıları genellikle normaldir ve trombositler yeterlidir, ancak trombosit yapışkanlığı bozulabilir. İntrensek pıhtılaşma mekanizması, faktör VIII ve IX'un plazmasındaki azalmış konsantrasyonlar nedeniyle kusurlu olabilir, bu da kılcal kırılgenlıkta bir artış ve trombosit yapışkanlığında azalma ile birlikte, bazen ortaya çıkan kanama eğilimini açıklayabilir.

Hipofiz ve Adrenokortikal Fonksiyon(2)

Uzun süredir devam eden primer hipotiroidizmde, tirotropların hiperplazisi hipofiz bezinin büyümesine neden olabilir. Bu özellik radyolojik olarak hipofiz bezinin hacminde artış olarak tespit edilebilir. Nadiren, hipofiz büyümesi diğer hipofiz hücrelerinin işlevini tehlikeye atar ve hipofiz yetmezliğine veya görme alanı kusurlarına neden olur. Şiddetli hipotiroidizmi olan hastalarda, tirotropin salgılatıcı hormondaki (TRH) yükselme ile uyarılan ve potansiyel olarak hipofiz sapı sıkışmasına ve ön hipofize dopamin iletiminin bozulmasına neden olan hipofiz büyümesi nedeniyle artmış serum prolaktin seviyeleri olabilir. Hiperprolaktinemi, serum TSH yüksekliği ile orantılıdır ve bazı hastalarda galaktore gelişebilir. Tiroid hormonu ile tedavi, serum prolaktin ve TSH seviyelerini normalleştirir ve varsa galaktorenin kaybolmasına neden olur.

Şiddetli, uzun süredir devam eden primer hipotiroidizmde, hipofiz ve adrenal fonksiyon ikincil olarak azalabilir veya eşlik eden otoimmün adrenal yetmezlik olabilir ve adrenal yetmezlik stres veya tiroid hormonu ile hızlı replasman tedavisi ile tetiklenebilir. Aldosteronun devir hızı azalır, ancak plazma seviyesi normaldir. Plazma renin aktivitesi azalır ve anjiyotensin II'ye duyarlılık artar, bu da hipertansiyonun hipotiroidizm ile ilişkisine katkıda bulunabilir

Ürogenital Sistem(2)

Her iki cinsiyette de tiroid hormonları cinsel gelişimi ve üreme fonksiyonunu etkiler. İnfantil hipotiroidizm, tedavi edilmezse, cinsel olgunlaşmamışlığa yol açar ve juvenil hipotiroidizm, ergenliğin başlangıcında gecikmeye neden olur, ardından kızlarda anovulatuvar döngüler izler.

Yetişkin kadınlarda, şiddetli hipotiroidizm, libido azalması ve yumurtlama başarısızlığı ile ilişkili olabilir. Oligo-amenore veya hipermenore-menoraji mevcut olabilir. Progesteron salgılanması yetersizdir ve endometriyal proliferasyon devam eder, bu da aşırı ve düzensiz atılım menstrüel kanamasına neden olur. Nadiren, primer hipotiroidizmde, hipofiz fonksiyonunun sekonder depresyonu over atrofisi ve amenoreye yol açabilir. Doğurganlık azalır ve birçok gebelik başarılı olmasına rağmen spontan düşük ve erken doğumda artış olur. Gebelik komplikasyonları hem açık hem de subklinik hipotiroidizm ile ilişkilidir, ancak etki farklı çalışmalar arasında değişmiştir. Erkeklerde hipotiroidizm libido azalmasına, erektil disfonksiyona ve oligospermiye neden olabilir. Hem hipotiroidizmi hem de hipertiroidizmi olan erkeklerin önemli bir kısmı, tiroid hastalığının tedavisi ile düzelen orta ila şiddetli erektil disfonksiyona sahiptir.

Enerji Metabolizması: Protein, Karbonhidrat ve Lipid Metabolizması(2)

Enerji metabolizması ve ısı üretimindeki azalma, düşük bazal metabolizma hızı, iştah azalması, soğuğa tahammülsüzlük ve biraz düşük bazal vücut ısısı ile yansır. Proteinin hem sentezi hem de yıkımı azalır, özellikle ikincisi böyledir, bunun sonucunda nitrojen dengesi genellikle biraz pozitifdir. Protein sentezindeki azalma, hem iskelet hem de yumuşak doku büyümesinin gecikmesine yansır.

Serum LDL kolesterolünde bir yükselme, çoğu çalışmada hem açık hem de subklinik hipotiroidizm ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu çalışmaya göre, serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserit seviyeleri hipotiroidizmden etkilenmez. T ile LDL'de azalma genellikle LDL ve TSH yükselmesinin orijinal büyüklüğü ile ilgilidir; başlangıç seviyeleri ne kadar yüksek olursa, gözlenen LDL'deki azalma o kadar büyük olur.

Tiroid hormonunun, glukoz metabolizmasında ve insülin direnci gelişimde önemli bir etkisi vardır. Klinik hipotiroidizm (HO) bir insülin direnci risk faktörü olarak kabul edilir Hipotiroidizmde, bağırsak glikoz emilim oranında bir azalma meydana

gelir, adrenerjik aktivitede bir azalmayla birlikte karaciğer ve kas glikojenolizinde bir azalmaya ve glukoneogeneze ve bazal insülin sekresyonunda bir azalmaya yol açar. Ancak, genel periferik insülin direncinin arka planında, daha yüksek serbest yağ asitleri konsantrasyonu, azalmış glikoz alımı ve artan glikoz oksidasyonu ile ilişkili olan bir yemek sonrası insülin sekresyonunda bir artış gözlemlenmiştir. İnsülin direnci periferik ve hepatik düzeyde gelişebilir. Periferik insülin direnci, iskelet kası ve yağ dokusunda glikoz alımı ve kullanımında bozukluklar, yağ dokusunda artmış lipoliz, serbest yağ asitlerinin fazla salınımı gibi anormalliklerle karakterizedir. Hepatik insülin direnci ise artmış glikojenoliz, glikoneogenezis, VLDL kolesterol ve trigliserit üretimi ile karakterizedir. Sonuç olarak hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur. Hipotiroidizmde, periferik dokuların insülin direncinin hakim olduğu; hipertiroidizmde bozulmuş glikoz toleransının, çoğunlukla karaciğer insülin direncinin bir sonucu olabildiği yönündedir. Klinik hipertiroidi, bozulmuş glikoz toleransında ve insülin direnci sık rastlanan bulgulardır

Yapılan bazı çalışmalarda, hipotiroidi, hipertiroidi ve subklinik formların olası etkisinin karbonhidrat metabolizmasındaki ilişkisinde halen tartışıldığı bildirilmiştir. Ancak bugüne kadar sadece birkaç çalışmada tiroid hormon tedavisi ile tiroid fonksiyonlarındaki düzelmenin glikoz ve lipid metabolizmasına etkileri tartışılrsa da; hipotiroidizmde, insülin direnci risk faktörü olarak kabul edilmiştir

2.1.2.2. NEDENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.1.2.2.1. Nedenleri

Yetişkinler ve çocuklar(1):

Primer hipotiroidizm (vakaların %99'u)

- ✓ İyot eksikliği:
 - Dünyada hipotiroidinin en sık sebebi.
 - Dünya çapında konjenital hipotiroidizmin en yaygın nedeni.
 - Diyetle iyot alımı, Amerika Birleşik Devletleri'nde hipotiroidizm prevalansında önemli bir rol oynamamaktadır(3).
- ✓ Otoimmün tiroidit (örneğin, Hashimoto hastalığı, diğer kronik tiroidit):
 - İyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidizmin en yaygın sebebi

- Erken evreler hipertiroidizm veya tirotoksikozu içerebilir; Daha sonraki aşamalar genellikle klinik bir hipotiroidizm paterni ile kendini gösterir.
- ✓ Iatrojenik:
 - Hipertiroidizmin önceden ablatif tedavisi (radyoaktif iyot tedavisi)
 - Cerrahi hipotiroidizm
 - Baş ve boyun bölgesine önceden eksternal ışın radyasyon tedavisi
- ✓ Çevresel radyasyona maruz kalma (nükleer felaketler)
- ✓ Tiroid fonksiyonunu etkileyen ilaçlar(64,65)
 - T₄ ve/veya T₃ sentezini inhibe edin:
 - Tiyonamidler (hipertiroidizm tedavisinde uzun süreli kullanımla): Propiltiourasil, Metimazol
 - Lityum
 - İyot: İnorganik iyodür (diyet takviyeleri) veya iyot içeren organik bileşikler (radyolojik kontrast maddeler) geçici tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabilir.
 - Amiodaron
 - Aminoglutetimidid
 - İlaça bağlı tiroidit:
 - İnterferon alfa
 - İnterlökin 2 veya analogları (örneğin, aldeslökin)
 - Amiodaron(66)
 - Tirozin kinaz inhibitörleri
 - Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri(67)
 - Alemtuzumab(68)
 - HIV için son derece aktif antiretroviral tedavi(68)
- ✓ İyot bazlı radyolojik kontrast madde: Kontrasta bağlı hipotiroidizm riski, yeterli iyot kaynağı olan bölgelerde yaşayan otoimmün tiroiditli hastalarda en yüksektir(69).
- ✓ Doğum sonrası tiroidit:
 - Gebeliklerin yaklaşık% 7'sinde görülür(70)

- Hipotiroidi durumu tipik olarak geçicidir, ancak hastaların üçte birinde kalıcı hale gelebilir(3).
- İkincil veya üçüncül (merkezi) hipotiroidizm (vakaların% 1'i)(71,72)
 - TSH eksikliğine neden olan hipofiz hastalığı veya disfonksiyonu (ikincil)
 - ✓ Hipofiz makroadenomu (edinilmiş santral hipotiroidizmin en sık nedeni)
 - ✓ Travma
 - ✓ Konjenital hipofiz bozuklukları / hipopituitarizm
 - ✓ İlaça bağlı TSH supresyonu(66)
 - Glukokortikoidler, tipik olarak suprafizyolojik dozlarda
 - Salisilatlar
 - Dopamin agonistleri
 - Bexarotene
 - Tirotropin salgılatıcı hormon eksikliğine neden olan hipotalamik hastalık veya disfonksiyon (üçüncül)
 - ✓ Cerrahi sonrası veya radyasyon tedavisi etkileri (beyin veya sella turcica)
 - ✓ Bozulmuş TSH salgılayan hormon sentezi veya salınımı
 - TSH salgılayan hormon sentezindeki genetik kusurlar
 - ✓ İnflamatuvar/infiltratif:
 - Lenfositik/granüloamatöz hastalık
 - Sarkoidoz
 - Histiyoitoz X
 - Hemokromatoz
 - ✓ Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)
- Bebek
 - Hipertiroidizm için antitiroid ajanlarla maternal tedavi
 - Maternal iyot eksikliği
 - Konjenital anormallikler (kalıtsal veya sporadik)(70)
 - Tiroid agenezisi
 - Anormal veya ektopik tiroid bezi gelişimi
 - Dishormonogenez (iyot metabolizmasındaki kusurlardan, tiroglobulin sentezinden veya enzimatik kusurlardan T₄ veya T₃'ün anormal sentezi)

2.1.2.2.2. Risk faktörleri ve/veya ilişkiler

Yaş: Her yaşta ortaya çıkabilir(74). Prevalans yaşla birlikte artar ve 30 ila 50 yaşları arasında en yüksek insidans görülür(75). Amerika Birleşik Devletleri'nde, 18 ila 24 yaş arasındaki kadınların yaklaşık % 4'ü ve 74 yaşından büyük kadınların % 21'inde hipotiroidizm vardır(75).

Seks: Genel olarak, kadınlarda (% 1.5-% 2) erkeklerden (% 0.2) daha sık görülür(74). Hashimoto hastalığı kadınlarda 8 kat daha fazla görülür(76).

Genetik: Otoimmün tiroidit (örneğin, Hashimoto hastalığı, diğer kronik tiroidit)(77): Otoimmün hastalığa ailesel yatkınlık, otoimmün tiroiditli birçok hastada görülür.

- Tip 1 otoimmün poliendokrinopati: *AIRE* genindeki germ hattı kalıtsal veya sporadik varyantların neden olduğu (otoimmün regülatör) otoimmün hastalık. Hipoparatiroidizm, Addison hastalığı ve mukokutanöz kandidiyazis üçlüsü ile karakterize; Otoimmün tiroidit, vakaların yaklaşık % 10 ila % 15'inde bulunur(78).
- Konjenital hipotiroidi: Tiroid hormonu gelişimi veya tiroid hormonu sentezinde yer alan çeşitli genlerin herhangi birindeki genetik kusurlar.
- Konjenital hipopituitarizm: *TSHB* (tiroid uyarıcı hormon alt birimi beta) veya *TRHR* (tirotropin salgılayan hormon reseptörü) genlerindeki genetik kusurlar. Hipofiz gelişimsel transkripsiyon faktörleri *PROP1* veya *POU1F1*'deki genetik kusurlar (79).
- TSH reseptör genlerindeki çoklu dizi varyantları, hipotiroidizm veya TSH'ye duyarsızlık ile ilişkilidir(80).

Etnik köken/ırk: Amerika Birleşik Devletleri'nde, Beyaz popülasyonlarda daha yaygındır.(3)

Subklinik hipotiroidi öyküsü: Serum T₄ seviyeleri normaldir, ancak serum TSH seviyeleri yüksektir. Klinik hipotiroidizme ilerleme olasılığı yüksek ile ilişkili kabul edilir(81).

Selenyum eksikliği (düşük toprak selenyum içeriğine sahip bölgelerde) otoimmün tiroiditi şiddetlendirebilir ve hipotiroidizmin gelişmesine katkıda bulunabilir(82).

2.1.2.3. TEŞHİS

Tanı öykü ve fizik muayene ile önerilir; tiroid fonksiyon testleri ile tespit edilir
Test stratejisi: TSH ölçümü tek başına tarama amaçlı veya olası olmayan durumlarda hipotiroidizmi dışlamak için yeterlidir. TSH seviyesi anormal ise, periferik hormon (yani serbest T₄) seviyesini de ölçülür. Şüphe güçlüyse, guatr varsa veya merkezi hipotiroidizm söz konusuysa (bilinen veya şüphelenilen hipotalamik-hipofiz hastalığı nedeniyle) ilk tetkikte serbest T₄ seviyesi de ölçülür. Serum T₃ seviyesi, hipotiroidizmin şiddetli evrelerine kadar genel referans aralığında kalır ve bu nedenle çoğu vakanın tanısında yardımcı olması olası değildir(78).

Tiroid fonksiyon testi sonuçları aşağıdaki durumlarda güvenilir olmayabilir(83):

- Son zamanlarda iyileşme veya devam eden ciddi tiroid dışı hastalık
- Biotin (diyet takviyelerinde) ve bazı ilaçların kullanımı(84)
 - Biotin yanlış TSH, serbest T₃ ve T₄ ve toplam T₄ sonuçlarına neden olabilir; Hastalar, testten 2 ila 3 gün önce biyotin içeren herhangi bir takviyeyi bırakmalıdır(85).

Tiroid antikorlarının test edilmesi aşağıdaki durumlarda yararlıdır(78):

- Primer hipotiroidizmin laboratuvar kanıtları bulunduktan sonra, otoimmün nedenselliği tespit etmek için (örneğin, Hashimoto hastalığı)
- Subklinik hipotiroidi ortamında, aşikar hipotiroidizme ilerleme olasılığını tahmin etmek için(86)
- Konjenital hipotiroidizmi olan yenidoğanda, maternal otoimmün tiroid bozukluğu öyküsü varsa veya maternal TSH reseptör bloke edici antikorlardan etkilenen önceki bebekte ve / veya annede TSH reseptör bloke edici antikorları ölçülür(87).

Laboratuvar tanısı konulmadan önce görüntüleme yapılmasının bir faydası yoktur ve o da ancak aşağıdaki gibi nadir durumlarda yararlıdır:

- Tiroid nodülünün eş zamanlı keşfi
- Santral hipotiroidi ve hipofiz görüntülemesi gerektiren altta yatan bir nedenin belirlenmesi
- Yenidoğan veya bebekte hipotiroidizmin keşfi
 - Tiroid ultrasonografisi veya sintigrafisi konjenital hipotiroidizmin etiyolojisini belirlemede yardımcı olabilir, ancak bu genellikle hastanın 3 yaşından önce klinik yönetimini değiştirmez.

2.1.2.3.1. Laboratuvar

Serum TSH seviyesi(78): Anormal ise, serbest T₄ seviyesi ileri değerlendirme yapılır.

Primer hipotiroidizm:

- Açık: TSH seviyesi genellikle 10 milibirim / L'den yüksektir.
- Subklinik: TSH seviyesi genellikle 5 ila 10 milibirim / L'dir.

Merkezi hipotiroidi:

- TSH seviyesi çoğunlukla genel referans aralığının altındadır.
- Referans aralığındaki bir TSH seviyesi, merkezi hipotiroidizmi dışlamaz. Klinik faktörlere (yani bilinen hipotalamik-hipofiz hastalığı) dayalı şüphe devam ederse, periferik T₄ seviyelerinin daha fazla değerlendirilmesi gerekir.

Serum toplam T₄ seviyesi: Gebelikte serum proteinlerindeki değişiklikler nedeniyle serbest T₄'nin doğrudan immünolojik analizinin yanlış olarak daha düşük değerler vermesine neden olması nedeniyle gebelikte toplam T₄ düzeyinin ölçümü tercih edilir(78). T₄ seviyesi ilk trimesterde artar ve gebelik referans aralığı gebe olmayan aralığın yaklaşık 1,5 katıdır (hamilelik boyunca)(88).

Antitiroid antikorları(78): Tipik olarak tanı konulduktan sonra (klinik veya subklinik), otoimmün tiroiditi bir neden olarak veya subklinik hipotiroidizmi olan hastaların değerlendirilmesinin bir parçası olarak araştırmak için yapılır.

Aşağıdakileri içerir:

- Tiroid peroksidaz antikor: Hashimoto hastalığı için tercih edilen antikor testidir. Subklinik hipotiroidizmi olan hastalarda aşırı hipotiroidizme ilerlemeyi öngörür (tiroid peroksidaz antikor titreleri yüksek olan hastalarda yılda %4.3, antikor negatif hastalarda yılda %2.6)
- Tiroglobulin antikor: Tiroid peroksidaz antikor seviyeleri normal olduğunda ve otoimmün tiroid hastalığının yüksek klinik şüphesi olduğunda kullanışlıdır

2.1.2.3.2. Görüntüleme

Ultrasonografi(78): Nodülerite veya guatr gibi yapısal anormalliklerin incelenmesinde birinci basamak görüntüleme yöntemi. Tiroid bezinin varlığını, boyutunu, eko dokusunu, vaskülaritesini ve yerini değerlendirmek için kullanılır

Teknesyum 99m perteknetat taraması: Konjenital hipotiroidizm şüphesinde, özellikle tiroid bezinin ultrasonografi ile görüntülenemediği durumlarda, tiroid bezinin varlığını ve yerini tespit etmek için yararlı olabilir(89). Görselleştirilmemiş bir tiroid, yokluğu anlamına gelmez, çünkü hipotiroidizm izotop alımının azalmasına veya yokluğuna neden olabilir.

2.1.2.4. AYIRICI TANI

En yaygın

Majör depresif bozukluk: Kronik ve tekrarlayan bir hastalık olarak, yaygın bir üzgün ruh hali ve en az 2 hafta devam eden çoğu aktivitede zevk kaybı ile karakterize, Hipotiroidizm, üzgün ruh hali, yorgunluk ve kilo alımı gibi depresyona benzer semptomlara neden olabilir(89). Tiroid fonksiyon testleri (serbest T₄ ve TSH) ile majör depresif bozukluktan ayırıcı tanısı yapılır.

Perimenopoz / menopoz(85): Menopoz ve hipotiroidizm, adet düzensizlikleri, duygudurum bozuklukları, halsizlik, kas ve eklem ağrısı, saç dökülmesi, libido azalması ve düşük yaşam kalitesi gibi benzer semptomlarla karakterize edilebilir. Subklinik hipotiroidizm sıklıkla menopoz geçişi sırasında ortaya çıkar. Tiroid fonksiyon testleri (serbest T₄ ve TSH) ile perimenopozdan ayırıcı tanısı yapılır.

Demans: Hipotiroidizm genellikle hafızadaki eksiklikleriyle ilişkilidir. Tiroid fonksiyon testleri (serbest T₄ ve TSH) ile primer demanstan ayırıcı tanısı yapılır(90).

Obezite: Vücut yağ fazlalığı; 30 kg/m² veya daha yüksek BMI olarak tanımlanır. Depresif belirtiler ve kilo alımı hem obezite hem de hipotiroidizm için ortaktır. Tiroid fonksiyon testleri (serbest T₄ ve TSH) ile obeziteden ayırıcı tanısı yapılır.

2.1.3. TEDAVİ

Hedefler

- Hipotiroidinin semptom ve bulgularının çözülmesini sağlamak.
- Özellikle yaşlı erişkinlerde (örneğin, 65 yaş ve üstü olanlar) aşırı tedaviden (iyatrojenik tirotoksikoz) kaçınılması gerekir.
- Biyokimyasal ötiroidizm elde etmek amaçlanır.
- Primer hipotiroidizmde tiroid hormonu konsantrasyonlarında iyileşme ile serum TSH seviyesinin normalleşmesini sağlamak için tiroid hormonunu tedavisi verilir. Tiroid kanseri öyküsü olmayan hastalarda hedef TSH düzeyi yaklaşık 1 ila 1,9 miliünite/L'dir; hedefin yaklaşık 3 ila 3,9 miliünite/L olduğu seksenlik hastalar hariç(91).

- İkincil veya üçüncül hipotiroidizmde serum serbest T₄ seviyelerinin normalleşmesini sağlamak için tiroid hormonunu tedavisi verilir. Serbest T₄ için hedef seviyesi, laboratuvar genel referans aralığının üst yarısındadır.
- Subklinik hipotiroidizmde asemptomatik kişilerin tedavisi tartışmalıdır(92,93); Çoğu hasta için önerilmez, ancak bazı hasta popülasyonları için uygun olabilir(94,95).
- Konjenital hipotiroidide yaşamın ilk 3 yılında yaşa özgü referans aralığının üst yarısında normal serum TSH ve serbest T₄ seviyeleri ile tutarlı ötiroidizmi uygulanır(87).

2.1.3.2. Hospitalizasyon ve Uzman Hekime Yönlendirilmesi Gereken Durumlar

2.1.3.2.1. Yatış Kriterleri

Derin, tedavi edilmemiş hipotiroidizmden kaynaklanan ciddi durumlar:

Perikardiyal efüzyon

Plevral efüzyon

Hipotansiyon

2.1.3.2.2. Yoğun Bakım Ünitesine Kabul Kriterleri

Miksödem koma: Hipotermi, koma, hiponatremi, solunum güçlüğü veya yetmezliği, plevral ve/veya perikardiyal efüzyonlar, aritmiler (bradikardi, atriyal fibrilasyon)

2.1.3.2.3. Uzman Sevkine Yönelik Öneriler

Aşağıdaki durumlar için endokrinologa yönlendirilir(72):

Miksödem koma

Hamilelik veya gebe kalma planlaması

Çocuklar ve bebekler

Hedef TSH ve/veya T₄ seviyelerine ulaşmada zorluk

Tiroid nodülü varlığı

2.1.3.3. Tedavi Seçenekleri

Levotiroksin monoterapisi ile tiroid hormonu replasmanı standart bakımdır(96). Başlangıç dozu hastanın kilosuna, gebelik durumuna, hipotiroidizm etiyojisine, TSH

seviyesine, yaşa ve hipotiroidizmin altta yatan nedeni ve komorbid kardiyak hastalık varlığı dahil olmak üzere klinik bağlama dayanır(96).

Yenidoğanlarda, tanı doğrulandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır (ideal olarak 2 haftalıkken)(87). Yenidoğan taramasında TSH 40 milibirim / L'den büyükse, sonuçları beklemeden doğrulayıcı serum örneği alındıktan hemen sonra levotiroksin tedavisine başlanır(87). TSH 40 milibirim / L veya daha az ise, doğrulayıcı serum örneğinin sonuçları elde edilene kadar tedaviyi ertelenir.

Kombinasyon T₃-T₄ tedavisinin T₄ monoterapisine göre kanıtlanmış bir avantajı yoktur ve önerilmez(97,98). Levotiroksin tedavisinin avantajı, T₃ üretiminin, hormonun fizyolojik olarak uygun seviyelerini sağlamak için periferik deiyodinasyon mekanizmaları tarafından düzenlenebilmesidir. T₄ monoterapisi ile kombinasyon T₃-T₄ tedavisinin sonuçlarını karşılaştıran bir düzineden fazla klinik çalışma, kombinasyon tedavisi için üstünlük veya tercih avantajı göstermemiştir(99,100). Bununla birlikte, psikolojik durumlar da dahil olmak üzere ilgili komorbiditelerin dışlanmasından sonra yeterli levotiroksin tedavisine rağmen kalıcı semptomları olan hastalar için bir kombinasyon tedavisi denemesi düşünülebilir(100,101). Biyokimyasal, genetik veya nöropsikolojik testler, kombinasyon tedavisinden fayda görme olasılığı daha yüksek olabilecek hastaların seçiminde yardımcı görünmemektedir. Kombinasyon tedavisi standart olmayan bir tedavidir; riskleri belirsizdir, ancak potansiyel olarak hızlandırılmış osteoporoz, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, felç ve artan meme kanseri riskini içerir, ancak kanıtlar çelişkilidir. Retrospektif bir çalışma, 52 haftadan daha uzun süre kombinasyon tedavisi kullanan hastalarda ve tiroid kanseri öyküsü olanlarda kalp yetmezliği ve inme insidansında artış olduğunu buldu(102). Hamile olan veya gebe kalmaya çalışan hastalar veya aritmi veya kardiyovasküler hastalığı olan hastalar için endike değildir. Hasta 3 ila 6 ay içinde herhangi bir fayda bildirmezse denemeyi durdurulur.

2.1.3.3.1. Tedavi etkileri

Sistemik belirtiler: Çoğu semptomun kademeli olarak çözülmesi, tiroid hormon tedavisinin başlamasından birkaç hafta ila ay sonra ortaya çıkar. Cilt değişiklikleri ve nörolojik fonksiyon daha yavaş iyileşir.

Vücut ağırlığı ve bileşimi(10: Açık hipotiroidizmin düzeltilmesi, 1 yıl sonra mütevazı fakat önemli (yaklaşık% 5) bir kilo kaybına neden olur. Tiroid hormonunun

değiştirilmesinden sonra kilo kaybı, fazla suyun atılmasından kaynaklanır ve yağ kütlesinde değil, yağsız vücut kütlesinde azalmaya yol açar.

Lipit: Açık hipotiroidizmin düzeltilmesi, toplam ve LDL-K seviyelerini yaklaşık% 10 ila% 20 oranında azaltır. Trigliserit ve HDL-K seviyeleri levotiroksin tedavisinden daha az etkilenir(104,105).

2.1.3.3.2. Komorbiditeler

Koroner arter hastalığı: Hipotiroidizmi olan hastalarda koroner kalp hastalığı prevalansı ve koroner lezyon şiddeti daha yüksektir(107). Tiroid hormonu kalp atış hızını ve kasılmasını artırarak miyokardiyal oksijen talebini artırır. Standart, ağırlığa dayalı levotiroksin dozu ile tedaviye başlamak akut koroner sendromu hızlandırabilir. Daha düşük dozlarla başlanmalı ve 6 ila 8 haftalık aralıklarla dozajda küçük artışlar yapılmalı.

2.1.3.3.3. Özel popülasyonlar

Yaşlı yetişkinler (65 yaş ve üstü olanlar): Normal serum TSH aralıkları yaşlı popülasyonlarda (65 yaş ve üstü) daha yüksektir ve daha yüksek serum TSH hedefleri uygun olabilir(108). Levotiroksin düşük dozlarla başlatılmalı ve serum TSH ölçümlerine göre dozu yavaşça titre edilmeli(84).

Subklinik hipotiroidizm(94): Normal serbest T₄ seviyesi ile serum TSH seviyesinin üst referans sınırından yüksek olması olarak tanımlanır; Bazı hastalarda aşikar hipotiroidizme ilerleyebilir. Yaşlı erişkinlerde daha yüksek TSH konsantrasyonları yaşa uygun olduğundan, yaşlı erişkinlerde serum TSH için normalin uygun üst sınırı konusunda bazı anlaşmazlıklar vardır. Yaşa özel referans aralıklarının kullanımı düşünülür(109). Kullanılan tanı eşiklerine bağlı olarak yetişkinlerin %4 ila %20'sinde bulunur; Hastaların % 2 ila % 6'sı aşikar hipotiroidizm geliştirmeye devam eder(110). Hastaların yaklaşık üçte biri asemptomatiktir. Kılavuzlar, çoğu yaşlı yetişkin de dahil olmak üzere çoğu hasta için tedavi önermez(111,112); L-tiroksin ile replasman tedavisi, serum TSH'si 10 milibirim / L'den büyük olan 65 ila 70 yaşından küçük hastalar için önerilir(78,113). Altta yatan tiroid hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda (örneğin, daha önce tiroid ameliyatı geçirmiş veya tiroid otoantikorlarının yüksek seviyeleri) TSH ve serbest T₄ düzeylerinin yılda bir veya 2 ila 3 yılda bir izlenmesi önerilir.

Hamile hastalar: Maternal hipotiroidi, TSH düzeyinin uygun popülasyon ve trimester için gebeliğe özgü referans aralığının üst sınırından yüksek olması olarak tanımlanır;

uygulanabilir bir referans aralığı mevcut değilse, 4 milibirim/L'lik bir üst sınır kullanılabilir(114). Hipotiroidi ile ilişkili komplikasyonlar arasında gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal ölüm, erken doğum ve plasenta dekolmanı bulunur(115). Yeni veya daha önce hipotiroidizm tanısı alan tüm gebe hastalar hamilelik sırasında tedavi edilmelidir. Levotiroksin dozunun genellikle gebeliğin 4 ila 6. haftasına kadar arttırılması gerekir ve genellikle gebelik öncesi dozundan % 30 veya daha fazla artış gerektirir(116). Total tiroidektomi veya radyoaktif ablasyonu yapılan hastalarda, Hashimoto hastalığı olanlara kıyasla daha büyük doz artışları gereklidir. Hedef TSH, normal referans aralığının alt sınırı ile 2,5 milibirim/L arasındadır(117). Replasman dozu trimestere özgü TSH değerlerine göre titre edilir(70). Gebeliğin ilk yarısında her 4 haftada bir ve gebeliğin 26 ila 32. haftaları arasında en az bir kez serum TSH ve toplam T₄ ölçümlerini izlenmeli(78). Gebe hastaların hipotiroidizm açısından taranması tartışmalıdır; Endokrin Derneği kılavuzları, gebelik planlayanlar veya yeni hamile olanlar için taramanın aşağıdaki hasta profillerini hedeflemesi gerektiğini önermektedir(70,116):

- 30 yaş ve üzeri gebelik
- Ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü
- Guatr
- Tip 1 diabetes mellitus veya diğer otoimmün bozukluklar
- İnfertilite
- Daha önceki düşük veya erken doğum öyküsü
- Önceki baş veya boyun ışınlanması veya önceki tiroid ameliyatı

Gebelikte subklinik hipotiroidizm(114) gebeliklerin %15'ini etkiler(118). Tiroid otoimmünite kanıtı eşlik ettiğinde gebelikte olumsuz sonuçlarla ilişkili olabilir; bununla birlikte, tiroid hormonu replasmanının faydaları hala kanıtlanmamıştır(118,119,120). Hafif veya subklinik hipotiroidizmin gebelik sonuçları üzerindeki etkisi trimestere göre değişebilir; üçüncü trimesterde subklinik hipotiroidizm, erken doğum, preeklampsi ve fetal ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirildi; Bununla birlikte, ilk trimester subklinik hipotiroidizmde olumsuz gebelik sonuçları için artmış risk ile ilişkiye rastlanmamış(121). Endokrin Derneği kılavuzları, TSH'nın trimestere özgü normal referans aralığından daha büyük olması durumunda (veya trimestere özgü aralık mevcut değilse 4.0 milibirim / L'den fazla) levotiroksin ile tedaviyi önermektedir(70). Amerikan Tiroid Derneği kılavuzları, TSH'sı

2.5 milibirim / L'den yüksek olan hamile hastalarda tiroid peroksidaz antikor durumunun ölçümüne ilişkin tedavi önerilerini temel alır(114):

- Tiroid peroksidaz antikorları pozitifse TSH, popülasyon ve trimestere özgü üst referans sınırından (yaklaşık 4.0 milibirim / L) büyükse tedaviye başlanılır; TSH 2.5 milibirim / L'den büyükse tedaviyi düşünülür.
- Eğer tiroid peroksidaz antikorları negatifse TSH 10 milibirim / L'den büyükse tedaviye başlanılır; TSH, popülasyona ve trimestere özgü üst referans sınırından büyük, ancak 10 milibirim / L'den azsa tedaviyi düşünülür.

Trimestere özgü referans aralığının alt yarısında bir TSH seviyesine ulaşmak amacıyla levotiroksin dozu düzenlenir(70). Hamilelik boyunca her 4 haftada bir, gebeliğin ortasına kadar ve gebeliğin 30. haftasına yakın en az bir kez TSH seviyesi izlenir(70).

İnfertilite veya subfertilitesi olan hastalar arasında subklinik hipotiroidizmde yüksek kaliteli kanıtlar, subklinik hipotiroidizm veya pozitif tiroperoksidaz antikoru sonuçları olan ötiroidizm hastalarında levotiroksin tedavisini desteklememektedir; tedavinin yardımcı üreme tedavisi gören hastalar için yararlı olup olmadığı belirsizdir(120,122,123). Kanada kılavuzları, infertilite ve minör TSH yükselmeleri (4.0-10 milibirim / L) olan hastaların, tedaviye başlamadan önce normalleşmeyi kontrol etmek için 4 hafta içinde başka bir TSH seviyesi testine sahip olmalarını önermektedir. Subklinik hipotiroidizmi olan hastalar veya tiroperoksidaz antikorpozitif sonuçları olan ötiroid hastaları için levotiroksin tedavisi önermemektedirler(124).

Hastanede yatan hastalar(96): Yüksek TSH seviyesine sahip olduğu tespit edilen önceden belirlenmiş tanıları olan, TSH'nin normalleşmesi için ayaktan takip ve izleme planı ile levotiroksin replasmanına başlanır veya ayarlanır Oral levotiroksin tedavisi tercih edilir, ancak IV yoldan da verilebilir. Eşdeğer IV doz, oral dozun yaklaşık % 75'idir(96).

Santral hipotiroidizmi olan hastalar(126): Eşlik eden merkezi adrenal yetmezlik dışlanır. Tiroid replasmanına sadece normal kortizol sekresyonu sağladıktan sonra veya adrenal krizi hızlandırmaktan kaçınmak için yeterli hidrokortizon replasman tedavisi ile birlikte başlanır. Steroid tedavisinden sonra tiroid replasmanına başlanmalıdır.

Tiroid kanseri olan hastalar(126): Diferansiye tiroid kanseri öyküsü olan hastalara yüksek dozda tiroid hormonu verilir. Tiroid hormon tedavisinin 2 amacı vardır: tiroidektomi sonrası tiroid hormonunu yerine koymak ve TSH'nin tümör hücreleri

üzerindeki potansiyel büyüme uyarısını inhibe etmek (TSH baskılayıcı tedavi olarak adlandırılır). Subklinik hipertiroidizm durumuna ulaşmak için tiroid hormonunun (levotiroksin) uygulanması tipik stratejidir; Sağkalım yararı, yüksek riskli diferansiye tiroid kanseri olanlarda en yüksektir(127). Levotiroksin supresyon risklerini en aza indiren ancak tümör nüksünü veya ilerlemesini azaltan optimal serum TSH konsantrasyonu bilinmemektedir(129). Önerilen TSH supresyon derecesi (Amerikan Tiroid Derneği kılavuzuna göre) hastanın tekrarlayan hastalık riskinin bireyselleştirilmiş bir değerlendirmesine dayanır(126).

Amiodaronun neden olduğu hipotiroidizmi olan hastalar: Levotiroksin ile tedavi edilir. Kardiyak nedenlerle gerektiğinde amiodaron devam ettirilebilir(66).

İyot bazlı kontrast madde kaynaklı hipotiroidizmi olan hastalar: Genellikle kendi kendini sınırlar ve çoğu hastaya tiroid hormonu replasmanı verilmez. TSH 4 ila 8 hafta sonra tekrar kontrol edilir. Semptomatik genç hastalarda, altta yatan kronik otoimmün tiroiditi olanlarda ve hamilelik planlayanlarda kısa süreli levotiroksin tedavisi düşünülebilir. Hipotiroidizmin düzelip düzelmediğini görmek için tedavi birkaç ay sonra azaltılabilir(69).

2.1.3.4. İzlem

Bebeklerde primer hipotiroidizm için levotiroksin dozu izlemde tedavinin başlamasından yaklaşık 2 ila 4 hafta sonra serbest T₄ ve TSH seviyeleri ölçülür. Yeterli bir replasman dozu belirlendikten sonra, yaşamın ilk yılında her 1 ila 2 ayda bir serbest T₄ ve TSH ölçümünü tekrarlanır, daha sonra çocuk yaş aldıkça sıklığı azaltılır(96).

Çocuklarda ve yetişkinlerde primer hipotiroidizm için levotiroksin dozu(78) izlemde tedaviye başladıktan 4 ila 6 hafta sonra, dozaj ayarlamaları yaptıktan veya başka bir levotiroksin preparatına geçtikten 4 ila 6 hafta sonra serum TSH seviyesi ölçülür(96). Aşağıdaki ilaçlara başladıktan 4 ila 6 hafta sonra TSH seviyesini ölçülür ve levotiroksin dozunu ayarlanır: östrojenler, androjenler, tirozin kinaz inhibitörleri, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, rifampin ve sertralin(96). Yeterli replasman dozu belirlendikten sonra, TSH testini 6 aylık aralıklarla bir kez ve daha sonra 12 aylık aralıklarla tekrarlanır.

Merkezi hipotiroidizm için levotiroksin dozu izlemde (bebeklerde, çocuklarda ve yetişkinlerde) tedaviye başladıktan, dozaj ayarlamaları yaptıktan veya başka bir

levotiroksin preparatına geçtikten yaklaşık 2 ila 4 hafta sonra serum içermeyen T₄ ölçülür(96).

Hamilelik sırasında levotiroksin dozunun izleminde gebeliğin ilk yarısında her 4 haftada bir ve gebeliğin 26 ila 32. haftaları arasında en az bir kez serum TSH ve toplam T₄ seviyeleri ile izlenir(78).

2.1.4. Komplikasyonlar ve Prognoz

2.1.4.1. Komplikasyon

Miksödem koma: Şiddetli, uzun süredir devam eden hipotiroidizmin son aşaması; Bununla birlikte, hastaların yarısından fazlasının önceden bilinen bir hipotiroidizm tanısı yoktur(129). Kendiliğinden olabilir veya bazı bir çökeltici olaylar tarafından tetiklenebilir: Levotiroksin kesilmesi(129), sepsis(129), amiodaron(129), soğuk hava, travma / cerrahi, inme, konjestif kalp yetmezliği, yanık, gastrointestinal kanama, diüretiklere bağlı sıvı kaybı...

Klinik sunum şunları içerir: Hipotermi (27 °C'ye kadar düşük çekirdek sıcaklığı), şiddetli zihinsel değişiklikler (halüsinasyonlar, oryantasyon bozukluğu, nöbetler, derin koma), vücut ödemi; şişmiş gözler ve dil, nefes almada zorluk, plevral ve/veya perikardiyal efüzyonlar, aritmiler (bradikardi, atriyal fibrilasyon)...

Hızlı levotiroksin uygulaması ve yakın kardiyak ve hemodinamik izleme gerektirir(129).

Yüksek ölüm oranı; Çağdaş ABD Ulusal Yatan Hasta Örnekleminde tahmini %6.8'lik hastane içi mortalite, önceki mortalite tahminlerinden (%26-%29) önemli ölçüde daha düşüktür(130).

Gebeliğe bağlı komplikasyonlar(115): Tedavi edilmeyen maternal aşikar hipotiroidizm, abortus, anemi, gestasyonel hipertansiyon, plasenta dekolmanı ve doğum sonrası kanama gibi olumsuz maternal sonuçlarla ilişkilidir(70,131). Tedavi edilmeyen maternal aşikar hipotiroidizm, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve neonatal solunum sıkıntısı gibi olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilidir(70).

Zihinsel engellilik: Tedavi edilmemiş hipotiroidizmi olan annelerden doğan yenidoğanlarda veya konjenital hipotiroidizmi olan yenidoğanlarda görülür(73).

İnfertilite: Primer, ikincil, üçüncül, açık ve subklinik dahil olmak üzere tüm hipotiroidizm formları ve derecelerinde görülür. İlişkili hiperprolaktinemiye veya

hipotiroidi durumuna göre yumurtlama üzerindeki doğrudan bir etkinin sonucu olarak olabilir.

İyatrojenik tirotoksikoz: Yüksek tiroid hormonu seviyelerine neden olan aşırı tedavi, özellikle yaşlı erişkinlerde (örneğin, 65 yaş ve üstü olanlar) atriyal fibrilasyona ve osteoporoza neden olabilir(96).

2.1.4.2. Prognoz

Hipotiroidili hastalarda prognoz, erken teşhis ve tamamlama tedavisi ile iyidir. Çoğu hasta için yaşam boyu levotiroksin tedavisi gereklidir; Bazı hastalar, özellikle subklinik hipotiroidizmi olanlar, tedavinin kesilmesinden sonra ötiroid kalabilir(132). Bazı hastalar, TSH seviyesinin normalleşmesine rağmen bilişsel semptomlar da dahil olmak üzere kalıcı hipotiroidizm semptomlarını tanımlayabilir(133).

Uzun vadede, hipotiroidizm başarılı bir tedaviden sonra mortaliteyi kesin olarak artırmaz(134,135). Tiroid hormonunun hem aşırı replasmanı hem de yetersiz replasmanı, hipotiroidizmi olan hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir(136). Miksödem koması için prognoz kötüdür ve genel mortalite oranı %30 ila %60'tır(137).

2.1.5. Tarama ve Önleme

2.1.5.1. Tarama

Asemptomatik erişkinlerde genel popülasyonun taranması önerilmez(138). Risk altındaki gruplarda yaklaşım modelleri farklılık arz etmektedir.

Risk altındaki popülasyonlar

Yenidoğanda Amerika Birleşik Devletleri'nde konjenital hipotiroidizm taraması zorunludur; evrensel tarama, Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Derneği ve Avrupa Endokrinoloji Derneği tarafından önerilmektedir(87,139). Tarama, konjenital hipotiroidizmin neden olduğu zihinsel yetersizliği büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır(73).

Hamile hastalarda Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji, gebelikte tiroid hastalığı için evrensel tarama önermemektedir(117). Tarama tartışmalıdır. Aile öyküsüne veya diğer otoimmün hastalıkların kişisel öyküsüne dayalı hedefli bir yaklaşım kullanılır. Tarama seçilirse ilk basamak test serum TSH olmalıdır(117).

Otoimmün bozukluk öyküsü olan hastalarda yıllık takip önerilir(140).

İmmünolojik ajan alemtuzumab alan hastalarda tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında her 3 ayda bir ve daha sonra son tedavi dozundan sonra 4 yıl boyunca takip edilir(68).

İnfertilitesi olan kadınlarda değerlendirmesinin bir parçası olarak bir kez tarama önerilir(140).

Tiroid cerrahisi veya baş veya boyuna radyasyon tedavisi öyküsü olan hastalara tarama önerilir

Amiodaron veya lityum alan hastalar yıllık takip önerilir

Birinci derece akrabasında otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda tarama önerilir

Pernisiyöz anemisi olan hastalarda tarama önerilir

Tarama testleri(73,78,96,115,141)

Yeni doğanlar için genellikle filtre kağıdı üzerinde kurumuş kan lekeleri kullanılarak T₄ için test yapılır; serum TSH testini sadece en düşük ondalıktaki T₄ sonuçları için kullanır. 24 saatlik kullanımdan sonra numune alınır (tercihen 48 ila 72 saat arasında); Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde test edilirse yanlış pozitif sonuç riski artar(87). Tarama testi anormal ise serum TSH ve serbest T₄ ölçülür(87). Yenidoğan tarama testi sonucu normalse, aşağıdaki özelliklere sahip yenidoğanlarda 2 ila 4 haftalıkken ikinci bir tarama yapılır(87):

- Akut hasta (yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edildi)
- Erken doğanlar (32 gebelik haftasından küçük): 36 haftalık düzeltilmiş gebelik yaşından önce yapılan ikinci bir tarama testinin sonucu normalse, hangisi daha erken ise, 4 hafta sonra (6 ila 8 haftalık yaşam) veya 36 haftalık düzeltilmiş gebelik yaşında tekrar test önerilir.
- Çok düşük doğum ağırlığına sahip olmak (1500 g'dan az)
- İlk yenidoğan tarama testi yapılmadan önce transfüzyon yapıldı
- Monozigotik bir ikiz (veya zigotluk bilinmiyorsa aynı cinsiyetten bir ikiz) veya çoklu doğum yapmak
- Trizomi 21 sendromu var

Yetişkinler için serum serbest T₄ seviyesi ile serum TSH seviyesi aynı anda istenir veya TSH seviyesi normal laboratuvara özgü referans aralığından yüksekse refleks olarak ölçülür. Refleks T₄ testi, hipotalamik hipofiz hastalığının özellikleri

genellikle diğerklinik özelliklerle ortaya çıkmasına rağmen, nadir görülen merkezi hipotiroidizm vakasını gözden kaçırma potansiyeline sahiptir.

2.1.5.2. Korunma

İyot içeren diyet önerilir. İyotlu tuz şeklinde bulunan mütevazı miktarlarda diyet iyotu, iyot eksikliğine bağlı hipotiroidizmi önleyebilir(142).

2.2. YETİŞKİNLERDE OBEZİTE

2.2.1. TERMİNOLOJİ

2.2.1.1. Klinik Açıklama(143)

Obezite, aşırı vücut yağı ile tanımlanan kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır. Klinik uygulamada, obezite yaş, etnik köken, sıvı durumu ve kaslılık dikkate alınarak Vücut Kitle İndex'ine (VKİ'ye) dayalı olarak teşhis edilir. Aşağıdaki formülle boy ve kilodan hesaplanır:

- $VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$

Fazla kilo ve obezite şu şekilde tanımlanır:

- Fazla kilolu: 25 ila 29,9 kg/m² VKİ
- Obezite: 30 kg/m² veya daha yüksek VKİ'si

Aşırı kilo ve obezite spektrumu metabolik, biyomekanik, onkolojik ve psikososyal sonuçlarla ilişkilidir ve bu nedenle önemli bir sağlık yükü oluşturur.

2.2.1.2. Sınıflandırma

VKİ'ye dayalı uluslararası obezite sınıflandırması(143):

- Normal kilo: VKİ 18,5 ila 24,9 kg/m²
- Fazla kilolu: 25 ila 29,9 kg/m² VKİ
- Obezite sınıfı 1: 30 ila 34,9 kg/m² VKİ
- Obezite sınıfı 2: 35 ila 39,9 kg/m² VKİ
- Obezite sınıfı 3 veya şiddetli obezite: 40 kg/m² veya daha yüksek VKİ

VKİ kesme noktaları, vücut kompozisyonundaki değişkenliğe ve daha düşük bir VKİ'de ortaya çıkan kardiyometabolik risklere bağlı olarak Asya kökenli insanlar için farklı şekilde tanımlanır(144).

- Normal kilo: BMI 18,5 ile 22,9 kg/m² arasında
- Fazla kilolu: 23 ile 27,4 kg/m² arasında BMI
- Obezite: 27,5 kg/m² veya daha yüksek BMI

Asya kökenli insanlar, bu popülasyondaki düzeltilmiş BMI kesme değerlerinin dikkate alınmaması nedeniyle yetersiz tanı koyma veya gecikmiş obezite teşhisi riski altındadır.

Fenotipik sınıflandırma(145,146,147):

Abdominal veya merkezi obezite (üst vücut obezitesi; "elma şeklinde" gövde): Bölgesel ve etnik farklılıklar var. Bazı popülasyonlarda bel çevresinin erkeklerde 94 cm veya daha yüksek, kadınlarda 80 cm veya daha yüksek olması olarak tanımlanır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da erkeklerde 102 cm'den, kadınlarda 88 cm'den büyük bel çevresi olarak tanımlanır. Asya kökenli kişilerde bel çevresinin erkeklerde 85 cm veya daha yüksek, kadınlarda 80 cm veya daha yüksek olması (bazı kaynaklara göre kadınlarda 74 cm veya daha yüksek) olarak tanımlanır. Erkeklerde 0,9'dan fazla ve kadınlarda 0,85'ten büyük bel-kalça oranları da artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir

Kalça-uyluk-gluteal obezite (alt vücut obezitesi; "armut biçimli" gövde): Merkezi obeziteye göre daha düşük kardiyovasküler risk ile ilişkili; Koruyucu değildir ve sağlıklı kilo ile risk açısından eşit değildir (sıklıkla tarif edildiği gibi), ancak risk, merkezi obezite ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

Etiyolojik sınıflandırma(148):

Yaygın veya poligenik obezite olarak da bilinen birincil obezite: En yaygın obezite şekli. Enerji alımı ve harcanmasındaki dengesizlik, fazla yağ dokusu birikimine yol açar. Poligenik temelli çok faktörlü nedensellik; Çevresel faktörler, diğer değişkenlerle birlikte kilo alımına neden olur.

İkincil obezite: Bir hastalık veya tedaviden kaynaklanan sonuçlar (örneğin, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, bazı ilaçlar).

Monogenik obezite: Tek gendeki değişiklik, çocukluk çağında şiddetli obezitenin erken başlamasına yol açar. En yaygın olanı *MC4R*'deki varyanttır (melanokortin 4 reseptörü); diğer formlar arasında leptin eksikliği, leptin reseptör varyantları ve POMC (pro-opiomelanokortin) eksikliği bulunur(149).

2.2.2. TANI

2.2.2.1. Klinik Sunum

2.2.2.1.1. ÖYKÜ

Kilo hakkında tartışmak için izin istenir(150).

Vücut ağırlığı hakkında tarihsel bilgi edinilir. Çocukluk ve yetişkinlikte aşırı kilo veya obezite öyküsü sorgulanır. Ailede obezite öyküsü alınır. Obezite için önceki tedaviler ve etkinlikleri sorgulanır. Tıkınırcasına yeme, anoreksiya veya bulimia dahil olmak üzere yeme bozukluklarının öyküsü araştırılır. Ruh sağlığı bozukluklarının sorgulanması yapılır.

Katkıda bulunabilecek yaşam tarzı alışkanlıkları hakkında bilgi edinilir. Güncel diyet öyküsü sorulur. Yeme davranışlarını değerlendirilir(örneğin, önemli porsiyonlar, sıvı kalori tüketimi, dışarıda yemek yeme, gece yemeği). Mümkünse, son 24 saatte neler yediği sorgulanır. Mevcut fiziksel aktivite seviyesi, takviyelerin veya OTC diyet yardımcılarının kullanımı, uyku (miktar ve kalite) sorgulanır.

Kilo alımına katkıda bulunan ilaçları değerlendirilir(151).

Obezitenin ikincil nedenleri veya risk faktörleri ile ilişkili semptomları sorgulanır. Horlama veya gündüz uyuşukluğu ile birlikte uyku bozukluğu uyku apnesinin bir işareti olabilir. Egzersiz intoleransı veya kondisyon kaybı, kardiyovasküler veya solunum yolu hastalığının bir işareti olabilir. Aktiviteyi kısıtlayabilecek eklem ağrıları sorgulanabilir. Kuru cilt ile yorgunluk, iştahsızlık ve soğuğa tahammülsüzlük hipotiroidizm belirtileri olabilir. Santral yağlanma, supraklaviküler ve dorsoservikal dolgunluk, ay fasiyesi, geniş ve şiddetli strialar, ciltte incelme ve kolay morarma aşırı kortizol salgısının belirtileri olabilir(151).

Obezite tedavisinin önündeki engeller değerlendirilir(150).

Adipozite ile ilişkili hastalıkların geçmişi hakkında bilgi edinilir veya adipozite ile ilişkili hastalıkların belirti ve / veya semptomlarının varlığı değerlendirilir(152):

- Kardiyometabolik hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri: Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, koroner arter hastalığı, diğer aterosklerotik hastalıklar (örneğin, periferik vasküler hastalık, karotis arter hastalığı, inme, geçici iskemik atak), alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, sigara içmek, ailede prematüre koroner arter hastalığı öyküsü...

- Mekanik: Uyku apnesi, gastroözofageal asit reflüsü, osteoartrit veya eklem ağrısı, intrakraniyal hipertansiyon (psödomotor serebri)...
- Malignite: Özofagus adenokarsinomu, mide, kolorektal, hepatik, pankreas, meme (menopoz sonrası kadınlarda), endometrial, over

2.2.2.1.2. FİZİK MUAYENE(149,153)

Ağırlık ve boy: Boy ve kilodan VKİ'yi hesaplanır: $VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy (m}^2\text{)}$

- Fazla kilolu: VKİ 25 ila 29.9 kg / m
- Obezite: 30 kg/m² veya daha yüksek VKİ'si
- VKİ eşikleri, Asya kökenli insanlar için farklı şekilde tanımlanır (aşırı kilo, 23 ila 27.4 kg / m² arasında VKİ ve obezite, 27.5 kg / m² veya daha yüksek VKİ olarak tanımlanır)

Bel çevresi(154): En düşük palpe edilebilir kaburga ve iliak tepe arasındaki bel çevresini ölçülür.

- Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da, erkeklerde 102 cm'den ve kadınlarda 88 cm'den büyük bel çevresi, tek başına BMI'den daha yüksek yağlanma ile ilgili hastalık riskini gösterebilir.
- Asya kökenli kişiler arasında bel çevresinin erkeklerde 85 cm veya daha yüksek, kadınlarda 80 cm veya daha yüksek olması (bazı referanslara göre kadınlarda 74 cm veya daha yüksek) abdominal obezite olarak kabul edilmelidir

Bel-kalça oranı (yani bel çevresinin kalça çevresine göre olması):

- Erkeklerde 0.9'dan büyük ve kadınlarda 0.85'ten büyük oranlar, artmış abdominal yağlanmanın göstergesidir ve yüksek kardiyovasküler riski temsil eder. BMI yorumlaması sınırlı olduğunda obezitenin vekil bir ölçüsü olarak kullanılabilir. BMI, yağ kütlelerini yağsız kütleden doğru bir şekilde ayırt etmez; Bu nedenle, çok kaslı insanlar (veya büyük kemiklere sahip kaslı olanlar) yanlışlıkla aşırı kilolu veya obezite olarak sınıflandırılabilir; Değerlendirmelerine bel-kalça oranını dahil edilir.

Yaşamsal belirtiler: Kan basıncı seviyesi yükselebilir. Kol çevresi için uygun manşet boyutunun kullanıldığından emin olunmalı.

Cilt bulguları: Intertrigo, büyük cilt kıvrımlarında yaygındır. Şiddetli strialar hiperkortizolizmin bir işareti olabilir. Akantozis nigrikanları ve cilt etiketleri insülin direncini gösterebilir. Hirsutizmli şiddetli akne, polikistik over sendromunu düşündürür. Obezitenin altında yatan nedenler veya komplikasyonlarla ilişkili belirtiler şunları içerir: Karotis üfürümleri, karotis arter hastalığını temsil edebilir. Anormal yürüyüş; kalça, diz veya ayak hassasiyeti; veya kalça veya dizde sınırlı hareket açıklığı osteoporoz ve diğer eklem patolojilerini düşündürebilir. Hepatomegali veya sağ üst kadranda hassasiyeti

NAYKH lehine olabilir. Guatr hipotiroidizm ile ilişkili olabilir. Cushingoid görünümü: ay fasiyesi, supraklaviküler ve dorsoservikal yağ yastıkçıkları, cildin incelmesi, kolay morarma ve proksimal kas güçsüzlüğü varlığında Cushing Sendromu düşünülür. Ayak bileklerinde ve ayaklarda bağımlı(yerçekimine bağlı) ödem olabilir.

2.2.2.2. NEDENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.2.2.1. Neden

Primer obezite: Genetik, yeme davranışları, fiziksel aktivite ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık ilişkilerden kaynaklanır(148). En yaygın obezite şekli. Poligenik temelli çok faktörlü nedensellik hakimdir. Genom çapındaki ortak çalışmalar, kilo ve BMI ile ilişkili çoklu serbest genleri tanımlamıştır. Serbest gen varyantları ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden elde edilen sonuçlar, enerji alımı ve harcanmasındaki dengesizlik, fazla yağ dokusu birikimine yol açar.

Aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli hastalık durumlarına bağlı ikincil obezite(151):

- Endokrin: Hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm, hiperkortizolizm, psödohipoparatiroidizm, polikistik over sendromu...
- Psikiyatrik: Depresyon (duygusal yeme, aşırı yeme veya tıkmırcasına yeme ile ilişkili olduğunda), yeme bozuklukları...
- Nörolojik: Hipotalamik disfonksiyon, kraniyal ışınlama, beyin tümörleri, travmatik beyin hasarı...
- Aşırı yağlanmaya katkıda bulunabilecek ilaçlar şunları içerir: Antikonvülsanlar, antipsikotikler, β -Bloklerler, diyabet ilaçları(insülin, sülfonilüreler, tiazolidindionlar), glukokortikoidler, oral kontraseptifler, trisiklik antidepresanlar...

Monogenik obezite: Hastaların azınlığını etkiler (% 1'den az). Tek bir gendeki değişiklik, çocukluk çağında şiddetli obezitenin erken başlamasına yol açar. Klinik olarak, monogenik obezite sendromik veya sendromik olmayan olabilir:

- Sendromik olmayan obezite: *MC4R'nin* varyantı (melanokortin 4 reseptörü) şiddetli erken başlangıçlı obezite, uzun boy ve hiperfaji ile ilişkilidir; en yaygın monogenik risk faktörü, Leptin eksikliği ve *LEPR* varyantları (leptin reseptörü), POMC (pro-opiomelanocortin) eksikliği, *PCSK1'deki* varyantlar (proprotein konvertaz subtilisin/kexin

tip 1), hipotalamik gelişim ile ilişkili genlerdeki anormallikler (örneğin, *SIM1*, *BDNF*, *NTRK2*) az sayıda vakada obezite ile ilişkilendirilmiştir.

- Sendromik obezite: Çeşitli genetik sendromlar obezite ve nörogelişimsel anormallikler ile ilişkilidir ve tipik olarak çocukluk çağında tanımlanır: Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Alström sendromu, Wolfram sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, WAGRO sendromu, Marangoz sendromu, Cohen sendromu, Down sendromu, MEHMO sendromu, MOMO sendromu, Smith-Magenis sendromu, Wilson-Turner sendromu, Börjeson-Forssman-Lehmann sendromu

2.2.2.2.2. Risk faktörleri ve/veya ilişkiler

Yaş: Her ne kadar ileri yaşın obezite için bir risk faktörü olduğu düşünülse de, NHANES'ten (Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) 2017-2018 verilerine dayanarak, obezite prevalansı yetişkinlik döneminde benzerdir(156).

- 20 ila 39 yaş arası: %40
- 40 ila 59 yaş arası: %44,8
- 60 yaş ve üstü: %42,8

Seks: En son NHANES verilerine göre, aşırı kilo prevalansı ABD'li yetişkin erkekler arasında kadınlara göre daha yüksektir (% 34.1'e karşı % 27.5); bununla birlikte, obezite prevalansı cinsiyetler arasında benzerdir(156,158). Sınıf 3 obezite prevalansı kadınlarda erkeklere göre daha fazladır (%11.5'e karşı %6.9) (157).

Etnik köken/ırk(157): Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2017-2018 NHANES verilerine göre, obezite prevalansı Hispanik olmayan Siyah (% 49.6), Hispanik (% 44.8) ve Hispanik olmayan Beyaz kökenli (% 42.2) yetişkinler arasında en yüksekti ve Hispanik olmayan Asyalı Amerikalı kökenli olanlar arasında en düşüktü (% 17.4)(158).

Diğer risk faktörleri/dernekleri: Hareketsiz yaşam tarzı, fast-food tüketimi, şekerle tatlandırılmış içecek alımının artması, erken yaşam faktörleri (örneğin, ebeveyn BMI, doğum ağırlığı, emzirme ve formül besleme), yetişkin obezitesi ile ilişkili olan çocukluk çağı obezitesini etkileyebilir(159).

2.2.2.3. TEŞHİS İŞLEMLERİ

2.2.2.3.1. Birincil tanı araçları(149,160)

Boy ve ağırlık ölçülür ve VKİ'si en az yılda bir kez hesaplanmalıdır. VKİ'si 30 kg/m² veya daha yüksek olan hastalar obezite ve VKİ'si 25 ile 29.9 kg/m² arasında olan hastalarda aşırı kilolu hasta olarak tanımlanır. Ayrıca aşırı kilolu veya obezitesi olan ve

VKI'si 35 kg/m²'den az olan hastalarda bel çevresi ölçülmeli; bu ölçüm, kardiyometabolik hastalık riskinin ölçülmesine yardımcı olur.

Yağlanma ile ilgili hastalıkları değerlendirmek için ilk değerlendirmeye anamnez, sistemlerin gözden geçirilmesi ve fizik muayeneyi dahil edilir. Aşırı kilo ile obezite ve kardiyometabolik risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki olduğu göz önüne alındığında, tüm hastalarda açlık lipid paneli, glikoz, hemogloblin A1C ve karaciğer enzim seviyeleri değerlendirilmelidir. Spesifik komorbiditelerin veya komplikasyonların değerlendirilmesi için ek incelemeler gerekebilir, bunlar şunları içerir:

- Obezitenin spesifik endokrin nedenlerinden şüpheleniliyorsa endokrin değerlendirmesi (örneğin, tiroid hastalığı değerlendirmesi için TSH)
- Uyku apnesinden şüpheleniliyorsa gece oksimetresi veya polisomnografi
- Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı için abdominal ultrasonografi, FibroScan veya MRG
- Polikistik over sendromu için abdominal ultrasonografi

2.2.2.3.2. Diğer tanılama araçları

Biyoelektrik empedans analizi, deri kıvrım ölçümü ve DXA, yağlanmayı ölçmek için alternatif yöntemlerdir. Rutin klinik kullanım için önerilmez(149,160).

2.2.2.4. Ayırıcı Tanı

En yaygın

İkincil obezite: Obeziteye altta yatan bozukluğun belirti ve semptomları (örneğin, hipotiroidizm, hiperkortizolizm) eşlik edebilir veya ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir. Klinik bulguların yönlendirdiği şekilde öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar test sonuçları (örneğin, tiroid fonksiyon testleri, kortizol seviyeleri) temelinde ayırım yapılır.

Monogenik obezite: Çocuklukta başlayan şiddetli erken başlangıçlı obezite ile karakterizedir. Bebeklikten itibaren açıklanamayan kilo alımı öyküsü olan ve 3 yaşına kadar kilo için 97. persentil veya daha yüksek olan hastalarda şüphelir. Genetik test sonuçlarına göre ayırt edilebilir; Ancak, bu yönetimi değiştirmez.

Sendromik obezite: Obezite, çocukluk çağına trizomi 21 (Down sendromu), Prader-Willi sendromu ve Bardet-Biedl sendromu dahil olmak üzere çeşitli nörogelişimsel sendromlar bağlamında gelişir. Spesifik sendrom veya öykünün bilinen tanısı ve

karakteristik dismorfik ve nörogelişimsel özellikleri gösteren fizik muayene temelinde ayırt edilir.

2.2.3. TEDAVİ

2.2.3.1. Hedef

Ağırlık azaltılmaya ve önerilen aralıkta tutulmaya çalışılır. Yağlanma ile ilgili hastalıkları önlenmeye çalışılır veya mevcut olanların tedavi edilmesi planlanır.

2.2.3.2. Hospitalizasyon ve Uzmanla Yönlendirilmesi Gereken Durumlar

2.2.3.2.1. Yatış Kriterleri

Bariatrik cerrahi işlem gören hastalar için hastaneye yatış gereklidir

2.2.3.2.2. Uzman yönlendirmesi için öneriler

Tüm hastalar bir obezite tıbbi uzmanına danışmaktan fayda görebilir. Obezitenin hormonal nedenlerinden şüpheleniliyorsa bir endokrinologa yönlendirilir. Komplikasyonlara ve şüpheli nedenlere göre uygun bir uzmanla (örneğin, ortopedi cerrahı, psikolog) yönlendirme, endikedir.

VKİ'si 40 kg/m²'den yüksek veya VKİ'si 30 kg/m²'den yüksek olan ve adipozite ile ilişkili bir hastalığı olan ve bariatrik cerrahi ile ilgilenen hastalar için bir bariatrik cerraha sevk önerilir.

2.2.3.3. Tedavi Seçenekleri

Genel olarak; obezite tedavisinin sadece kilo kaybı ile sonuçlanmadığı, aynı zamanda yağlanma ile ilişkili hastalıkların iyileştirilmesi ile sonuçlandığını vurgulayan bütüncül bir tedavi yaklaşımı sunulur. Obeziteye katkıda bulunan faktörleri ve ikincil nedenleri ve tedavinin önündeki engeller belirlenir. Kilo teşvik edici ilaçların kullanımını en aza indirilir. Yaşam tarzı değişikliği, antiobezite müdahalelerinin bel kemiğidir; Bununla birlikte, çoğu hasta tek başına yaşam tarzı değişikliği ile sürekli kilo kaybı sağlayamaz ve farmakoterapi, endoskopik bariatrik prosedürler ve / veya bariatrik cerrahi gibi ikinci seviye tedavilere ihtiyaç duyar.(149,151,153)

2.2.3.3.1. Yaşam tarzı müdahaleleri:

VKİ'si 25 kg/m² veya daha yüksek olan tüm hastalar için önerilir ve tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve davranışsal tedaviyi kapsar.

Tıbbi beslenme tedavisi(161,162,163): Kalori kısıtlaması anahtardır. Kadınlar için 1200 ila 1500 kcal / gün ve erkekler için 1500 ila 1800 kcal / gün verilir. Alternatif olarak, tahmini veya ölçülen dinlenme enerji harcamasından 500 ila 750 kcal/gün eksik diyet verilebilir. Sınırlı durumlarda, çok düşük kalorili bir diyet (yani, 800 kcal / gün'den az), eğitilmiş uygulayıcılar tarafından sık sık takip edilen tıbbi bir ortamda gözetim altında kullanılabilir. Herhangi bir diyetin diğerinden üstün olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Makro besin bileşiminin kilo kaybı sonuçları üzerinde ihmal edilebilir bir etkisi vardır. Toplam kaloringin %30'u veya en az 1.2 g/kg protein alımı vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkilere sahiptir (yani yağsız kütle kaybını sınırlar). Diyet önerileri, uzun süreli uyum hedefi ile hastaların tercihinine dayanmalıdır. Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidrat diyeti, kardiyovasküler hastalık, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortalitede faydalarını destekleyen kanıtlara sahip tek diyetlerdir.

Fiziksel aktivite(164): Amaç, hafta boyunca 3 ila 5 seansta gerçekleştirilen orta yoğunlukta (tam cümlelerle konuşabilen ancak şarkı söyleyemeyen) haftada 150 dakika egzersiz yapmaktır(160). Bir alternatif, günde 10.000 adım atmaktır. Tercih edilen program hem aerobik hem de direnç antrenmanını içerir. Ayrıca, hareketsiz davranışı azaltmak için egzersiz dışı fiziksel aktiviteler ve aktif boş zaman etkinlikleri teşvik edilmelidir. Hasarı önlemek için yavaş yavaş başlanır; Zamanı ve yoğunluğu yavaşça ve tolere edildiği gibi artırılır. Düzenli egzersiz yapmayan hastalar için fizik tedavi veya egzersiz fizyolojisine yönlendirmeyi düşünülebilir.

Davranış modifikasyon tedavisi: Hedeflerin belirlenmesi: 6 ayda %10 vücut ağırlığı kaybı hedefi belirleyin; 3 ayda %3 ila %5 kilo kaybı ara hedefi faydalı olabilir. Kendi kendini izleme: kalori tüketimi ve aktivite takibi. Stresi azaltmak, uyarıcıları kontrol etmek ve problem çözme stratejilerini kullanmak. Tüm hastalar için tıbbi beslenme tedavisine ve egzersize uyumu artırır olarak düşünülmelidir(165,166).

İkinci seviye tedaviler yaşam tarzı değişikliğinin tek başına kilo verme hedeflerine ulaşmada başarısız olduğu tüm hastalar için düşünülür ve farmakoterapi, endoskopik bariatrik prosedürler ve bariatrik cerrahi içerir. Farmakoterapi, VKİ'si 30 kg/m² veya daha yüksek olan hastalar ve VKİ'si 27 kg/m² veya daha yüksek olan ve en az 1 adipozite

ile ilişkili hastalığı olan hastalar için yaşam tarzı müdahalelerine ek olarak endikedir(153).

Endoskopik bariatrik prosedürler: Adipozite ile ilişkili hastalıkları olan veya olmayan VKİ'si 30 kg/m² olan hastalar için yaşam tarzı girişimlerine ek olarak endikedir. Bariatrik cerrahi: VKİ'si 40 kg/m² veya daha yüksek olan hastalarda, VKİ'si 35 ila 39.9 kg/m² arasında olup en az 1 adipozite ile ilişkili hastalığı olanlarda ve yeterli tıbbi tedaviye rağmen metabolik sendrom veya suboptimal diyabet kontrolü olan VKİ'si 30 ila 35 kg/m² olanlarda yaşam tarzı müdahalelerine ek olarak endikedir

2.2.3.3.2. Farmakoterapi(167)

Antiobezite ilaçları, aşırı kilo ve obeziteye yol açan patofizyolojik yolları değiştirir ve kilo kaybını teşvik eden davranış değişikliklerini güçlendirir; eşzamanlı yaşam tarzı değişiklikleri olmadan kilo kaybı minimum düzeyde olacaktır.

Ajanların çeşitli etki mekanizmaları vardır: iştahı ve doygunluğu etkilemek (örneğin, dietilpropion, fentermin, fentermin-topiramet, naltrekson-bupropion, liraglutid, semaglutid, setmelanotid, tirzepatit) ve diyetle yağ emilimini azaltmak (orlistat)(168).

Antiobezite ilaçları ile tedavi, yağlanma ile ilişkili hastalıklar üzerinde yararlı etkilere sahiptir.

Reçete yazarken(169); belirli bir ilacın seçimi, tıbbi geçmişi, kontrendikasyonların varlığına, hasta tercihlerine ve maliyetlere göre kişiselleştirilir(170,171). Doz titrasyonu, önerilen maksimum onaylanmış dozun etkinliğine ve tolere edilebilirliğine dayanır. Kilo kaybı yanıtı heterojendir. Rejim etkisiz ise (yani, maksimum tolere edilen dozda 3 ay sonra vücut ağırlığının% 5'inden daha az kilo kaybı) veya herhangi bir zamanda güvenlik veya tolere edilebilirlik sorunları varsa, ilaç bırakılır ve alternatif bir tedavi veya bariatrik uzmana sevk düşünülür. Antiobezite ilaçlarının kesilmesi çoğu hastada kilo alımına yol açar; Bu nedenle kilo kaybının sürdürülmesi için uzun süreli kullanım gereklidir. Obezite tedavisi için FDA onaylı ilaçlar şunları içerir:

Hem GLP-1 hem de GIP agonisti: Tirzepatit: Uzun süreli kullanım için onaylanmıştır (yani, kilo kaybı ve kilo kaybının korunması). Her ne kadar tüm antiobezite ilaçlarını karşılaştıran birebir denemeler olmasa da, temel denemelere dayanarak, bu ilacın şu anda kilo kaybı için onaylanmış en etkili ilaç olduğu söylenebilir. (16 ay sonra toplam vücut ağırlığının %23'ü kaybolur)(172).

GLP-1 reseptör agonisti: Liraglutid veya Semaglutide(173,174,175): Uzun süreli kullanım için onaylanmıştır (yani, kilo kaybı ve kilo kaybının korunması). Semaglutide, kilo kaybı, uygulama ve maliyet açısından liraglutide'den üstündür. Çalışmalar, 1 yıllık tedaviden sonra liraglutide ile % 6.7 ile % 9.2 arasında ve semaglutide ile % 14.9 oranında toplam vücut ağırlığı kaybı olduğunu göstermektedir(173,174,176).

Yağ sindirimini değiştiren ilaçlar(177): Orlistat: Uzun süreli kullanım için onaylanmıştır (yani, kilo kaybı ve kilo kaybının korunması). Çalışmalar, 1 yıllık tedaviden sonra toplam vücut ağırlığı kaybının %6,4 ile %11,3 arasında olduğunu göstermektedir(177,178).

Sempatomimetik ilaçlar: Benzfetamin, dietilpropion, fendimetrazin ve fentermin: Yalnızca kısa süreli kullanım için onaylanmıştır (3 ay). Obezite tedavisinde sınırlı rol oynar, çünkü ilacı bırakmak kilo alımına yol açar. Kötüye kullanım potansiyeli olduğunu düşündüren IV ilaçlar olmalarına rağmen, bu etki nadirdir. Dietilpropion: 6 ay sonra kilo kaybı: %9,8 (plasebo ile çıkarılan kilo kaybı: %6,6)(179). Fentermin: Veriler, kardiyovasküler hastalık riski düşük olan hastalarda uzun vadeli güvenliğini desteklemektedir, 1 yıllık tedaviden sonra kilo kaybı (uzun süreli etiket dışı kullanılır): %6 ile %9(180).

Kombinasyon ilaçları: Fentermin-topiramet ve bupropion-naltrekson: Uzun süreli kullanım için onaylanmıştır (yani, kilo kaybı ve kilo kaybının korunması)(181,182). Çalışmalar, 1 yıllık tedaviden sonra fentermin-topiramet için % 6.7 ile % 14.4 ve bupropion-naltrekson için % 6.7 ile % 11.5 arasında değişen toplam vücut ağırlığı kaybını ve 1 yıl sonra kilo kaybının sürdürülmesini göstermektedir(181,182,183,184,185,186).

Melanokortin 4 (MC4) reseptör agonisti: Setmelanotid: *POMC* (pro-opiomelanokortin), *PCSK1* (proprotein konvertaz subtilisin / kexin tip 1) veya *LEPR* eksikliğine (leptin reseptörü) bağlı obezite ve Bardet-Biedl sendromuna bağlı obezite için onay almıştır(168).

2.2.3.3.3. Endoskopik bariatrik prosedürler

Adipozite ile ilişkili hastalıkları olsun ya da olmasın, VKİ'si 30 kg / m² olan hastalar için yaşam tarzı müdahalelerine ek olarak endikedir. Şu anda FDA onaylı endoskopik işlemler intragastrik balon ve tüp mastoplastidir. Uzun vadeli sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır. Bu işlemlerle ilgilenen hastalar bir gastroenteroloğa yönlendirilmelidir(187).

2.2.3.3.4. Bariatrik cerrahi

Bariatrik cerrahi, obezitesi olan hastalarda önemli ölçüde kilo kaybı elde etmek ve sürdürmek için gerçekleştirilen bir dizi cerrahi prosedürü içerir.

Yaygın bariatrik cerrahi prosedürler sadece kısıtlayıcı ile kısıtlayıcı ve malabsorptif olarak iki ana başlıkta toplanır. Sadece kısıtlayıcı prosedürler: ayarlanabilir mide bandı ve dikey sleeve gastrektomi. Ayarlanabilir mide bandı, komplikasyonlara ve uzun süreli başarısızlığa bağlı olarak artık önerilmemektedir. Kısıtlayıcı ve malabsorptif: Roux-en-Y gastrik bypass ve duodenal anahtarlı veya duodenal anahtarsız biliopankreatik diversiyon. Prosedür türü ve yaklaşım, tedavinin hedeflerine, hasta faktörlerine (örneğin, yaş, obezite şiddeti, komplikasyon riski, komorbiditeler, davranışsal ve psikososyal faktörler, kişisel tercihler) ve lokal cerrahi uzmanlığa bağlıdır. Bariatrik cerrahi işlemlerin çoğu laparoskopik olarak yapılır, çünkü daha düşük erken postoperatif mortalite ve morbiditeye sahiptirler; açık cerrahi çok nadirdir(191). Endikasyonları: Bariatrik cerrahi, aşağıdaki BMI eşiklerinde cerrahi olmayan yöntemler kullanarak yeterli kilo kaybı sağlayamayan ve sürdüremeyen (veya komorbiditeleri iyileştiremeyen) kişiler için endikedir:

- 40 kg/m² veya daha fazla VKİ'si ve önceden var olan tıbbi problemler veya aşırı komplikasyon riski yok
- 35 ila 39.9 kg / m² BMI ve obezite ile ilgili herhangi bir komplikasyon
- 30 ila 34.9 kg/m² VKİ artı tip 2 diyabet veya metabolik sendrom olası bir göstergedir; Bu popülasyonda fayda iyi kurulmamıştır(149,189).

Daha yeni 2022 Amerikan Metabolik ve Bariatrik Cerrahi Derneği/Uluslararası Obezite ve Metabolik Bozukluklar Cerrahisi Federasyonu kılavuzları, aşağıdaki eşiklerde belirtilen bariatrik cerrahi ile daha agresif yönetim önermektedir (henüz klinik uygulamaya dahil edilmemiştir):

- 35 kg/m² veya daha yüksek BMI
- En az 1 adipozite ile ilişkili hastalık ile 30 ila 35 kg / m² BMI(190)

Kontrendikasyonları(50): Mutlak:

- Uzun vadeli yaşam beklentisinin düşük olmasıyla ilişkili hastalıklar; ancak kilo kaybı sayesinde hayatta kalma süresi artmadıkça
- Kontrolsüz veya tedavi edilmemiş majör depresyon veya diğer psikiyatrik hastalıklar

- Aktif madde kötüye kullanımı
- Hamilelik veya emzirme

Rölatif:

- Portal hipertansiyon
- Zayıf miyokard rezervi
- Önemli kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum fonksiyon bozukluğu
- Tıbbi bakıma uyumsuzluk öyküsü
- Borderline kişilik bozukluğu veya bipolar hastalık

Komplikasyon: Perioperatif mortalite oranları düşüktür (%1'den az). Ameliyatın türüne bağlı olarak, ciddi advers olay oranları %0 ila %37 arasında değişir; Yeniden ameliyat oranları %2 ile %13 arasında değişmektedir.

Tüm bariatrik prosedürlerde komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve şunları içerir:

- Anastomoz darlığı
- Gastrointestinal sızıntı
- Dumping sendromu
- İnce bağırsak tıkanıklığı / iç fitik
- Emilim bozukluğu ve diyet seçimlerine bağlı beslenme yetersizlikleri
- Tromboemboli
- Mide ülseri
- Koledokolitiazis
- Nefrolitiazis
- Kemik kaybı
- Biliopankreatik diversiyon yüksek perioperatif ve postoperatif komplikasyon oranı ile ilişkilidir; Ek komplikasyonlar arasında hipoalbuminemi, yağ emilim bozukluğu ve karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunur

Bariatrik cerrahi, obezitenin en etkili tedavisi olmaya devam etmektedir. Obezitenin cerrahi olmayan tedavisi ile karşılaştırıldığında, bariatrik cerrahi, yağlanma ile ilişkili hastalıklarda en yüksek etkinlik, dayanıklılık ve iyileşmeye sahiptir. Yağlanma ile ilişkili kardiyovasküler olaylarda ve mortalitede, sirozda, son dönem böbrek hastalığında, kanserde ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma gösteren güvenilir verilere sahip tek antiobezite tedavisidir(193).

2.2.3.3.5. İlaç dışı ve destekleyici bakım

Tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve davranış tedavisinden oluşan yaşam tarzı girişimleri tüm hastalar için önerilmektedir

2.2.3.3.6. Komorbiditeler

Obezitesi olan tüm hastaları yağlanma ile ilişkili hastalıklar açısından değerlendirin ve kardiyovasküler hastalık risklerinin artması konusunda onlara danışmanlık yapılır.

Kardiyovasküler hastalık: Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyet, önemli advers kardiyovasküler olayları azaltır. Liraglutide ve semaglutide, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler faydalarını destekleyen verilere sahiptir ve liraglutide, aşırı kilolu ve obezitesi olan hastalarda kardiyovasküler faydasını destekleyen verilere sahiptir. Fentermin ve fentermin-topiramet, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (örneğin, semptomatik olan veya müdahale gerektiren koroner arter hastalığı, inme, geçici iskemik atak, aritmiler, kalp yetmezliği)(162,194,195,196)

Hipertansiyon: İyi kontrol edilmedikçe obezite için semptomimetik farmakoterapiden kaçınılır (örneğin, fentermin veya fentermin-topiramet). Kan basıncı kontrolü için birinci basamak ilaçlar olarak ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri kullanın(197).

Diyabet: Diyabeti kontrol etmek için mümkünse vücut ağırlığı üzerinde olumlu etkileri olan ilaçları seçilir. Kilo alımı ile ilişkili diyabet ilaç sınıfları arasında sülfonilüreler, meglitinidler, tiazolidindionlar ve insülin bulunur. Değişen derecelerde kilo kaybını teşvik eden diyabet ilacı sınıfları arasında metformin, GLP-1 reseptör agonistleri, ikili GLP-1 / glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit reseptör agonisti, sodyum-glikoza bağlı taşıyıcı-2 inhibitörleri ve amilin mimetikleri bulunur. Ağırlık nötr olan diyabet ilaç sınıfları arasında dipeptidil peptidaz IV inhibitörleri, merkezi etkili dopamin agonistleri (bromokriptin), α -glukozidaz inhibitörleri ve safra asidi sekestranları (colesevelam) bulunur(198,199).

Depresyon: Orlistat, liraglutid ve düşük dozlarda fentermin-topiramet tercih edilen kilo kaybı ilaçlarıdır. Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği ve Amerikan Endokrinoloji

Koleji'ne göre, naltrekson-bupropion dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Antidepresanlarla ilişkili kilo alma potansiyelini göz önünde bulundurulur(153).

2.2.3.3.7. Özel popülasyonlar

Asya etnik kökenine sahip insanlar: BMI kesme noktaları, olağan vücut kompozisyonuna dayalı olarak Asya kökenli insanlar için farklı şekilde tanımlanır; Değişen aralıkların tedavi endikasyonları üzerinde etkileri vardır.

- Normal kilo: BMI 18,5 ila 22,9 kg/m²
- Fazla kilolu: 23 ila 27,4 kg/m² BMI
- Obezite: 27,5 kg/m² veya daha yüksek BMI(144)

Hamile hastalar: Obezite için farmakolojik ve cerrahi tedaviler gebelik sırasında kontrendikedir. Hastalara hamileliği denemeden önce bariatrik cerrahiden sonra en az 12 ila 18 ay beklemelerini tavsiye edilir(200).

Obezitenin genetik formları(7,17,16):

- Bardet-Biedl sendromuna veya çeşitli genlerdeki (*POMC*, *PCSK1*, *LEPR*) dizi varyantlarına bağlı obezitesi olan hastalar setmelanotid ile farmakoterapi için adaydır(16).
- Setmelanotid bir MC4R agonistidir(35). MC4R yolağı aktivitesinin yeniden kurulması, kalori alımını azaltarak ve enerji harcamasını artırarak açlığı azaltır ve kilo kaybını destekler. 1 randomize kontrollü çalışmada, 1 yıllık kullanımdan sonra ortalama kilo kaybı yüzdesi POMC eksikliği olanlarda %25.6 ve LEPR eksikliği olanlarda %12.5 idi(7). Başka bir randomize kontrollü çalışmada, Bardet-Biedl sendromlu kişilerde 1 yıllık kullanımdan sonra ortalama kilo kaybı yüzdesi %9.1 idi(17).

Hormonal kontrasepsiyon isteyen doğurganlık çağındaki kadınlar (diğer kontrendikasyonlar olmadan): Kombine hormonal kontrasepsiyonun (östrojen artı progestin) kilo değişimi ile ilişkili olduğuna dair kanıt yok. Sadece progestin içeren kontraseptiflerin kilo alımı ile ilişkili olduğuna dair sınırlı kanıt (ortalama kilo alımı 2 kg'dan azdır). BMI, komorbiditelerle birlikte 27 kg /m²veya daha yüksekse veya 30 kg / m² veya daha yüksekse, sadece enjekte edilebilir progestin içeren ilaçlar yerine intrauterin araç veya oral kontraseptifler önerilir. Vücut kitle indeksi 27 kg/m²den yüksek olan hastalarda kontraseptif başarısızlığın daha yüksek bir insidansı olabilir, ancak kanıtlar çelişkilidir. Antiobezite ilaçları kullanırken hamilelik

kontrendikedir. Fentermin-topiramamat kanıtlanmış bir teratojeniktir. Bariatrik cerrahiden sonra oral kontraseptiflerden, özellikle malabsorptif bileşeni olanlardan kaçınılır. (yani, Roux-en-Y gastrik bypass ve biliopankreatik diversiyon)(33).

2.2.3.4. İzlem

Ziyaretlerin sıklığı tedavinin yoğunluğuna ve aşamasına bağlıdır. Yaşam tarzı müdahaleleri; sık takip ziyaretleri (6 aylık bir süre boyunca 14-16) ve en az haftalık kendi kendini izleme (tartma) ile en iyi kilo kaybı sonuçlarına sahiptir(161). Farmakoterapinin etkinliğini ve yan etkilerini ilk 3 ay boyunca en az ayda bir, daha sonra en az 3 ayda bir değerlendirilir. Uzun vadeli takip, yılda en az bir kez kilo ölçümü ve BMI hesaplamasından oluşur.

2.2.4. Komplikasyonlar ve Prognoz

2.2.4.1. Komplikasyon

Aşırı yağlanmanın hemen hemen her sistemde olumsuz sonuçları vardır(152). Obeziteye kilo fazlalığının şiddeti ve süresi ile doğru orantılı olarak kardiyometabolik, mental ve mekanik birçok hastalık ve sistemik problem eşlik edebilir. Obeziteye eşlik eden diğer sorunlar tedavinin daha da güçleşmesine, ek komplikasyonlara ve iş gücü kaybına neden olur. Bu hastalıklar ve bunlara yaklaşım aşağıda özetlenmiştir.

Adipozite ile ilişkili hastalıklar şunları içerir:

- Hipertansiyon
- Kardiyovasküler hastalık
- Mortalite
- Tip 2 diyabet veya prediyabet
- Metabolik sendrom
- Dislipidemi
- Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı spektrumu
- Osteoartrit
- Obstrüktif uyku apnesi
- Obezite-hipoventilasyon sendromu
- Kötüleşen astım veya obstrüktif hava yolu hastalığı
- Polikistik over sendromu
- Depresyon

- Anksiyete
- Gastroözofageal reflü hastalığı
- Kadınlarda infertilite
- Erkek hipogonadizmi
- Üriner stres inkontinans
- Safra kesesi hastalığı
- Psödotümör serebri
- Venöz staz
- Tat Bozukluğu
- Kanser (Meme, Endometrial, Kolorektal, Prostat, Böbrek, Yemek borusu)

2.2.4.1.1. Hipertansiyon(4)

Obeziteli bireylerdeki kardiyak output ve sistemik vasküler direnç artışında renin-anjiotensin-aldosteron aktivitesindeki artışın, insülin direnci ve hiperinsülineminin, leptin-melanokortin yolağının, obeziteye eşlik eden obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. İnsülin normalde vazodilatör etkiye sahipken insülin direnci olduğunda sempatik sistem aktivasyonunda artışa, böbreklerden su ve tuz reabsorpsiyonuna, endotel disfonksiyonuna ve damarlarda musküler hipertrofiye yol açarak HT gelişimine katkıda bulunmaktadır.

2.2.4.1.2. Kardiyovasküler Hastalık ve Moralite(4)

Obezite süresi arttıkça beklenen yaşam süresi azalmakta olup, bu durum özellikle gençliğinden beri obezitesi olan orta ileri yaştaki bireylerde daha belirgindir. Yüksek BKİ, KVB ve tüm nedenlere bağlı mortalite artışına neden olur. Otuz milyondan fazla bireyi içeren 230 kohort çalışmanın meta-analizinde, hem obezite hem de kilo fazlalığı, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Beden kitle indeksinin $<20 \text{ kg/m}^2$ ve $>25 \text{ kg/m}^2$ olması daha yüksek mortaliteye sahip olup bu ilişki J-şeklinde bir eğri olarak ifade edilebilir.

Obezite ve koroner kalp hastalığı: Obezite ile KAH arasında bir ilişki olduğuna dair güçlü, tutarlı epidemiyolojik kanıtlar vardır. Bu risk çocukluktan itibaren başlar. Obezite ve ateroskleroz ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşmaktadır. Dislipidemi hem ateroskleroz hem de obeziteye eşlik etmektedir. Artan LDL-K ve serbest yağ asitleri inflamasyonu tetikler. İnflamasyon obezite, insülin direnci ve T2DM ile ilişkili bir durum olup aterosklerozun tüm basamaklarını başlatır ve hızlandırır. Yağ dokusundan

salınan adipositokinler insülin direnci, endotelial disfonksiyon, hiperkoagülabite ve sistemik inflamasyonu oluşturarak ateroskleroz gelişimine katkı sunar.

Obezite ve kalp yetmezliği: Obeziteye artmış dolum basıncı ve yüksek diyastol sonu hacmi gibi sol ventrikül parametrelerinde olumsuz değişikliklerle sonuçlanan aşırı hacim yüklenmesi eşlik eder. Sistolik ve diyastolik yüklenmeler HT ile birleştiğinde sol ventrikül hipertrofisine yol açabilir. Bu durum KY gelişiminin yanı sıra, ventriküler aritmi, miyokard infarktüsü (MI) sonrası ölüm ve ani kalp ölümü insidansında da artışa neden olur.

Obezite ve atrial fibrilasyon: Atrial fibrilasyon erişkinlerde en sık görülen aritmidir. Obezite, atrial remodelinge yol açarak AF gelişme riskinde belirgin bir artışa neden olur.

Obezite ve ani kalp ölümü: Obezitesi olan hastalarda en sık bildirilen ölüm nedeni KY olmakla birlikte ani kardiyak ölüm riskinin arttığı da bildirilmiştir.

Obezite paradoksu: Çalışmaların tersine, çoğunluğu kesitsel olan bazı epidemiyolojik veriler kronik hastalığı olan yaşlı bireylerde, aşırı kilo veya obezitenin sağkalım açısından dezavantaj yaratmayabileceğini ve hatta koruyucu olabileceğini göstermektedir. “Obezite paradoksu” olarak ifade edilen bu durumun gerçekten var olup olmadığı tartışılmakta olup, çelişkili sonuçların çalışmaların metodolojik olarak farklılıklarıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Gerçekten de popülasyon çalışmaları, yaşlı bireylerde evre 1 obezitesi ($BKİ= 30-34,9$ kg/m²) olanlarda mortalitede belirlenen bir artış olmadığını ama evre 2 ($BKİ=35-39,9$ kg/m²), evre 3 ($BKİ\geq 40$ kg/m²) obezitesi olanlarda ve düşük kilolularda ($BKİ<18,5$ kg/m²) ise ölüm oranının arttığı saptanmıştır. Bu durumda kronik hastalıkları olan yaşlı bireylerde obezite ve ölüm ilişkisinin bir çeşit J-eğrisi oluşturduğunu söylemek mümkündür. Obezite paradoksu kavramı bugün yaşlı obeziteli bireyler için ifade edilse de, kronik obezitesi olan bireylerin erken yaşlarda zaten kaybedilmiş olmaları, daha ağır hastalıkları olan bireylerde ciddi kilo kaybı gelişmesi gibi popülasyon demografisini karıştıran çeşitli faktörlerin de bu terminolojinin ortaya çıkmasında rolü olabileceği düşünülmelidir.

2.2.4.1.3. Tip 2 Diyabet(4)

Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olgularının %90’nda kilo fazlalığı veya obezite mevcuttur. Kilo kaybı sağlanan obeziteli hastalarda T2DM gelişme riski azalır. Obezite olgularında insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişmesi karbonhidat metabolizmasındaki bozukluğun ilk aşamasıdır. Bunu takip eden dönemde kan glukozu

yükselmeye başlayarak prediyabet ve T2DM gelişir. Bu nedenle obeziteli olguların T2DM gelişimi açısından yıllık olarak tetkik edilmesi önerilir

Obeziteli olgularda T2DM'nin tedavisi de ayrıca özellikli ve önemlidir. Kullanılan antidiyabetik ajanların kilo artışına neden olmaması ve mümkünse kilo kaybı sağlaması tercih edilir.

2.2.4.1.4. Metabolik sendrom ve Prediyabet(4)

Metabolik sendrom (MetS) terimi dislipidemi, abdominal obezite, HT ve prediyabet gibi bileşenlerin birden fazlasının bir arada bulunarak toplam kardiyometabolik riski arttırdığı metabolik disfonksiyonu tanımlamak için kullanılır. Bu risk faktörlerinin birlikteliği diyabet ve KVH gelişim riskini artırır. Çeşitli çalışma gruplarının farklı MetS kriterleri olmakla birlikte, DSÖ, IDF ve “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III” (NCEP-ATP III) kriterleri kardiyovasküler (KV) riski öngörme ve prognozu belirleme açısından benzer oranda başarılıdır. Tanı kriterleri içinde BÇ ölçümünde artış, kan basıncı yüksekliği ya da HT tedavisi almak, açlık kan şekeri (AKŞ) ve trigliserid (TG) yüksekliği ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düzeyinde düşüklük bulunur. Santral obezite ölçütlerinden olan BÇ, BKİ ile karşılaştırıldığında, kardiyometabolik risk faktörleri ile daha iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle obezitenin tanı ve sınıflamasında BKİ yaygın olarak kullanılsa da olgulara MetS tanısı konmasında BÇ kullanılması daha önemlidir.

Açlık kan şekeri veya tokluk kan şekerinin diyabet tanısı için kullanılan eşğin altındaki yükseklikleri prediyabet olarak tanımlanır ve gelecekte diyabet gelişim riskini ciddi oranda artırır. Açlık kan şekerinin 100-125 mg/dl arasındaki değerleri bozulmuş açlık glukozu (BAG), OGTT sonra'sı 2. saat kan şekerinin 140-199 mg/dl arasındaki değerleri ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak adlandırılır. HbA1c değeri %5,7-6,4 olması da prediyabet olarak adlandırılır. Prediyabeti olan olgularda diyabet taramasının yılda bir tekrarlanması gerekir.

2.2.4.1.5. Dislipidemi(4)

Dislipidemi obezitede sık görülen metabolik bozukluklardan birisidir ve sıklığı BKİ ile doğru orantılı olarak artar. Bu nedenle on altı yaşından büyük, fazla kilosu/obezitesi olan veya progresif kilo artışı görülen tüm hastaların dislipidemi açısından taranması önerilir. Tarama paneli TG, HDL-K, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), total kolesterol ve non-HDL-K parametrelerini içermelidir. Obezitede plazma lipoprotein paterni değişken olmakla birlikte genellikle TG, total kolesterol ve LDL-K yüksek, HDL-K ise düşüktür. Obezitedeki insülin direncine bağlı

hepatik TG yapımı ve yüksek karbonhidrat tüketimine bağlı hepatik çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yapımı arttığı, TG'den zengin lipoproteinlerin lipolizi azaldığı için TG düzeyi artar. Fazla miktarda alkol alımı da bu artışa katkıda bulunabilir.

Kilo artışı ile birlikte ortaya çıkan ilk KV risk faktörü dislipidemidir. Yüksek TG ve LDL-K, düşük HDL-K, total kolesterol/HDL-K oranının >5 olması KVH riskini arttırır. Kardiyovasküler riskin azaltılması için öncelikli hedef LDL-K'dir. Bu nedenle obeziteli bireylerde LDL-K başta KVH riski yüksek olanlar olmak üzere tüm olgularda hedef değerlere düşürülmelidir. Bununla birlikte olguların LDL-K düzeyi normal dahi olsa, aterosjenik, küçük ve yoğun LDL-K partiküllerinin sayısının arttığı akılda tutulmalı ve bu olgularda KV riski arttıran diğer faktörlere agresif biçimde yaklaşılmalıdır.

2.2.4.1.6. Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı Spektrumu(4)

NAYKH belirlenmiş beş kardiyometabolik risk faktöründen en az birinin mevcut olduğu metabolik fonksiyon bozukluğuna eşlik eden hepatik steatozu tanımlamaktadır. Belirlenmiş kardiyometabolik risk faktörleri şunlardır;

- $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ veya $BÇ > 94 \text{ cm}$ (erkek) 80 cm (kadın) veya etnisiteye özel kesme noktası
- $AKŞ \geq 100 \text{ mg/dL}$ veya OGTT sonrası 2. saat glukoz $\geq 140 \text{ mg/dL}$ veya $HbA1c \geq \%5,7$ veya T2DM tanısı bulunması veya T2DM için tedavi alması
- Kan basıncı $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
- Plazma TG $\geq 150 \text{ mg/dL}$ veya lipid düşürücü tedavi alıyor olmak
- Plazma HDL-K $\leq 40 \text{ mg/dL}$ (erkek) ve $\leq 50 \text{ mg/dL}$ (kadın) veya tedavi alıyor olmak

İnsülin direnci NAYKH'nin patofizyolojisinde kilit rol oynar. Obezite ve T2DM'nin ortak karakteristik özelliği insülin direncidir. İnsülin direnci nedeniyle periferik yağ dokusundaki lipoliz artışı karaciğere serbest yağ asidi akımına neden olur. Ek olarak; karaciğerdeki de-novo trigliserid sentezi ve azalmış yağ asidi beta-oksidasyonu, karaciğer parankiminde yağ birikimine katkıda bulunur. Oluşan inflamatuvar yanıt hem karaciğer hasarının hem de insülin direncinin daha da kötüleşmesine neden olur.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, basit yağlanmadan başlayarak, non alkolik seatohepatit(NASH) ve ileri fibrozis/sirozlu NASH'a kadar geniş bir karaciğer hasarını kapsar. Bu nedenle takip ve tedavisi daha aktif bir şekilde yönetilmelidir.

Obeziteli veya metabolik sendromlu bireylerde karaciğer enzimleri veya ultrason ile NAYKH ve fibrozis riskini tespit etmek için tarama yapılması önerilmektedir. Aminotransferazların normal olması tanıyı dışlamaz.

2.2.4.1.7. Polikistik Over Sendromu(4)

Hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik over morfolojisi ile karakterize polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre değişkenlik göstermekle birlikte ülkemizde yaklaşık olarak her 7 kadından birinde görülmektedir. PKOS, obezite, insülin direnci, T2DM, KVKH'lar, psikolojik bozukluklar ve kanser ile ilişkilidir. Özellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkan hızlı kilo alımı ve obezite PKOS gelişimini kolaylaştıran faktörler arasındadır. Erişkin PKOS hastalarının yarısında obezite mevcuttur ve bu durum klinikte hem sendrom fenotipini ağırlaştırır hem de sendromun kardiyometabolik riskini artırır.

Obezitesi olan PKOS'lu kadınlarda testosteron artışı, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düşüklüğü, yüksek glukoz ve insülin düzeyleri, dislipidemi ve iki kata varan oranda artmış MetS sıklığı gözlenmektedir. PKOS'da yağ dokusu disfonksiyonu, adipokinlerin sekresyon bozuklukları, insülin sinyal defektleri, düşük dereceli kronik inflamasyon ve steroidogenez değişikliklerine neden olmaktadır.

2.2.4.1.8. Kadın İnfertilitesi(4)

Obezite infertilite ilişkisinde farklı mekanizmalar yol oynar. Overde erken follikül atrezisi ve artmış folliküler apoptoz bulunurken uterusunda endometriyal reseptivite azalmıştır. Yağ dokusunda adipositokin salınım dinamiklerinde bozukluklar androjen östrojen dengesi üzerinde olumsuz etki gösterir ve insülin direncini tetikler. Hipofiz bezinde gonadotropin salgısının ve karaciğerde SHBG yapımının azalması söz konusudur. Tüm bu değişiklikler obezitesi olan kadınlarda infertilite gelişimine katkıda bulunur.

Obezite, gebeliğin sağlandığı durumlarda anne ve bebek açısından kısa ve uzun vadede birçok sağlık riskine neden olmaktadır. Kısa dönem riskler arasında HT, preeklampsi, gestasyonel diyabet, sezaryen doğum oranlarında artış, perinatal morbidite ve mortalite sayılabilir. Maternal obezitenin görüldüğü gebelikler sonrası uzun dönemde de hem anne hem çocuk için kardiyometabolik riskler artmıştır.

Obezitesi olan her 3 erişkin kadından birinde menstrüel problemler mevcuttur ve BKİ arttıkça nulliparite oranları yükselir. Normal ağırlıklı kadınlara göre kilo fazlalığı ya da obezitesi olan kadınlarda doğurganlık oranları %50'ye varan oranda azalmış ve ilk doğuma kadar geçen süre uzamıştır.

2.2.4.1.9. Erkek Hipogonadizmi(4)

Yağ dokusu bir endokrin organdır ve salgıladığı adipokinler aracılığıyla testosteron üretimi üzerine etki eder. Adipositlerde yüksek miktarda aromataz enzimi eksprese edilir ve bu enzim dolaşımdaki testosteronu östrojene dönüştürür. Östrojen negatif feedback etki ile hipopotalamo-hipofiz aksından gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve lüteinizan hormon (LH) salınımını baskılayarak testislerden testosteron salınımını baskılar. Öte yandan yağ dokusu kaynaklı tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve İL-6 gibi inflamatuvar sitokinler hipotalamusta GnRH salınımını baskırlarlar. Bir başka yağ dokusu kaynaklı sitokin olan leptin de Leydig hücrelerini direkt olarak inhibe ederek testosteronun azalmasına sebep olur. Bu ve muhtemelen diğer mekanizmalar nedeniyle obezite varlığı testosteron seviyelerini azaltır. Öte yandan, testosteronun azalması da adipoziteyi arttırmaktadır ve bu etkileşime hipogonadizm obezite döngüsü adı verilmektedir.

2.2.4.1.10. Uyku Bozuklukları(4)

Obezite, hem direk hem de dolaylı fizyolojik mekanizmalar ile uyku kalitesinde bozulmaya ve çeşitli uyku bozukluklarına yol açmaktadır. Çift yönlü olan bu etkileşim, uyku problemleri yaşayan bireylerin daha fazla kilo almasına veya var olan fazla kilolarını verememesine neden olmaktadır. Bu olumsuz kısır döngünün kırılabilmesi için uyku süreci değerlendirmeli ve obeziteli bireylerin uyku problemlerine yönelik müdahalelerde bulunulmalıdır.

Uyku bozuklukları Amerikan Uyku Tıbbı Derneği'nin “3rd Edition of The International Classification of Sleep Disorders” (ICSD-3) sınıflamasına göre 6 ana başlıkta kategorize edilmektedir:

- İnsomnialar (uyku azlığı tabloları)
- Uyku ilişkili solunum bozuklukları
- Hipersomni ile seyreden santral bozukluklar (aşırı uykululuk tabloları)
- Sirkadiyen ritim uyku – uyanıklık bozuklukları
- Parasomniler (uykuya geçiş esnasında veya uykuda çıkan istenmeyen davranışlar, anormal hareketler)
- Uyku ilişkili hareket bozuklukları (huzursuz bacaklar sendromu vb.)

Obezite hastalarında başta OSAS olmak üzere, uyku ilişkili solunum bozuklukları, insomnia, uyku ilişkili hareket bozuklukları ve sirkadiyen ritim bozukluklarında belirgin artış gözlenmektedir. Obeziteli bir bireyin kapsamlı değerlendirme esnasında uyku problemlerinin sorgulanması ve mümkünse tedavi edilmesi o bireyin ertesi güne daha hareketli ve zinde başlamasına, toplamda gün içi

hareketliliğinin artmasına, motive olmasına ve totalde obezite mücadelesinde daha fazla başarı elde edebilmesine yol açacaktır.

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Belirtiler; gürültülü horlama, tanıklı apne, boğulma hissi ile uyanma, gündüz aşırı uyku hali, sabahları baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve yaşam kalitesinde azalmadır. OSAS, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, insülin direnci ve diyabet gelişim riskinde artış ile ilişkilidir.

Obezite, adipokinlerin akciğerler üzerine etkilerine ek olarak, hava yolunda yağ depolanması ya da akciğer hacminde azalma ile hava yolu kollapsibilitesini etkilemektedir. Bunun tersine, OSAS, leptinin azalıp ghrelin düzeyinin artmasına ve böylece açlık hissi ve kilo artışına neden olmaktadır. Obezite OSAS'a, OSAS obeziteye neden olarak tehlikeli bir döngü ile birbirini beslemektedir.

2.2.4.1.11. Kötüleşen Astım veya Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı(4)

Obezite, astımın sıklığında, ciddiyetinde ve tedaviye yanıtızlığında artış ile ilişkilidir.

2.2.4.1.12. Osteoartrit(4)

Obezitenin osteoartrit üzerindeki etkisinin, eklem üzerindeki artan yük, azalan kas gücü ve değişen biyomekanik nedeniyle çok faktörlü olması muhtemeldir. Bu faktörlere ek olarak obezite, kıkırdak, sinovyum ve kemik dahil olmak üzere eklem dokusu üzerinde etkili olan düşük dereceli inflamatuvar durum söz konusudur.

Obezite ve kalça osteoartriti arasındaki ilişki, diz osteoartritinden daha zayıftır. Geniş bir popülasyon bazlı kohort çalışmasında, normal kilolularla karşılaştırıldığında, fazla kiloluların %46, evre 2 obezitelilerin %93 oranında artmış kalça osteoartrit riskine sahip olduğu bulunmuştur.

El osteoartriti ile BKİ'nde artış arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar da vardır. Bir meta-analize göre, BKİ'deki 5 birim artışın radyolojik olarak el osteoartriti riskinde artış ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Eller, ağırlık taşımayan eklemlerdir, obezite ve el osteoartriti arasındaki bu ilişki, metabolik veya inflamatuvar olayların rolünü düşündürmektedir.

2.2.4.1.13. Obezitede Gastrointestinal Problemler(4)

Kolelitiazis:Obeziteli hastalarda kolelitiazisin sık görülme nedenlerinin başında safrada kolesterol süpersaturasyonu, safra kesesi motilitesinde azalma, insülin direnci ile ilişkili mekanizmalar, NAYKH varlığında "hpoxia inducible factor-1 α " tarafınca ekspresyonu

düzenlenen “aquaporin-8” ekspresyonunun çok azalmasının geldiği düşünülmektedir. Bu hasta grubunda tedavilerle hızlı kilo kaybı da kolesterol kristali oluşumunu etkilediği için taş oluşumunu artırır. Dolayısıyla obezite tedavisi sırasında da safra taşları açısından dikkatli olmak gerekir.

Gastroözefagial Reflü:Obezitede GÖR ve ilişkili hastalıklarda (erozif özefajit, Barrett özefagusu ve adenokarsinom) artış görülür. Obezitenin kendisinin reflü için risk oluşturması dışında BC’ye bağlı değişiklikler de GÖR’e yol açabilir. Obezite tedavisi için yapılan sleeve gastrektomi sonrası GÖR sıklığı açısından literatür verileri %2- %35 artış şeklinde değişkenlik göstermektedir. GÖR nedeniyle cerrahi revizyon sıklığı düşüktür, ama yapılırsa genellikle Roux-en-Y gastrik by-pass cerrahisi tercih edilir. Bu nedenle BC öncesinde hastalara pek çok cerrahi kılavuz özefagogastroduodenoskopi yapılmasını önermektedir.

Obezitede NAYKH, GÖR, kolelitiazis dışında da birçok başka gastrointestinal problem gelişebilir. Obezitenin mekanik etkileri dışında serbest yağ asitlerindeki artış ve adipokinlerdeki değişiklikler, hiperinsülinemi ve PAİ-1 ekspresyonunda artış, düşük dereceli inflamasyonla seyreden immünmodülasyon sonucu hastalarda kolorektal adenom ve kolorektal kanserler, divertikülozis, pankreas kanseri, özellikle diyabetli hastalarda biliyer kanserler, mide kanseri, fonksiyonel dispepsi ve motilite bozuklukları da sık görülür

2.2.4.1.14. Depresyon ve Diğer Psikolojik Bozukluklar(4)

Obezite depresyon arasındaki ilişkide pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite ilişkili insülin direnci ve sistemik inflamasyon, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın regülasyon bozukluğu, depresyon patogeneğinde rol oynadığı düşünülen faktörlerdir. Ek olarak obezite sosyal damgalanmaya, beden hoşnutsuzluğuna, benlik saygısı azalmasına ve strese yol açabilir. Bozulmuş yeme paternleri, obeziteye bağlı fiziksel kısıtlılık ve ağrı da bu bireylerde depresyon riskini arttıran etkenlerdir.

Diğer yandan obeziteli bireylerde anksiyete sıklığının, tanısal görüşme ve anket bazlı incelemelerde, genel popülasyona göre arttığı gösterilmiştir. Anksiyete bozuklukları, olumsuz, felaketleştirici düşünceler, fiziksel belirtiler ve kaygıya ilişkin davranışsal değişiklikler ile karakterizedir. On dört kesitsel çalışmanın analizinde obezite varlığının anksiyete bozukluğu görülme sıklığını %40 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Obeziteli bireylerde yeme bozuklukları da sık görülmektedir. BC hastaları ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında tıknırcasına yeme bozukluğu anksiyete ve depresyonu olanların %17'sinde bildirilmektedir. Tıknırcasına yeme bozukluğu, kişinin son üç ayda en az haftada bir kez kontrolünü kaybettiğini hissettiği ve belirli bir süre içerisinde çok fazla yemek yediği (eşlik eden çok hızlı yeme, fiziksel rahatsızlık oluşturacak derecede fazla yeme, beklenenden çok yüksek miktarlarda yeme, yediği miktardan utandığı için tek başına yemeye gayret etme ve fazla yeme nedeni ile suçluluk hissetme gibi davranışsal özellikler ile giden yeme atakları) ancak aşırı egzersiz ya da kusturma gibi davranışların eşlik etmediği bozukluktur. Gece yeme bozukluğu da mutlaka sorgulanması gereken ve obeziteli bireylerde %16'ya varan sıklıkta görüldüğü bildirilen bir diğer yeme bozukluğudur.

Obezite tanısı alan hastalarda ödülle ilişkili pek çok bozukluk da sık bildirilmektedir. Obezite grubunda hayat boyu madde kullanım bozuklukları sıklığı %24-35, kesitsel çalışmalarda kullanım oranları ise %3 olarak bildirilmiştir. Yeme bağımlılığı son yıllarda obezitenin yaygınlaşmasıyla ortaya atılmış yeni bir kavram olup lezzetli (örneğin yüksek karbonhidratlı ve yüksek yağlı) besinlerin alkol ve diğer psikoaktif ilaçlara benzer şekilde davranışsal ve psikolojik bir bağımlılık yapabileceği öne sürülmektedir.

Obezitede, sıklıkla görülen diğer psikiyatrik bozukluklar da kişilik bozukluklarıdır. Obezitesi olan bireylerde C kümesi kişilik bozukluklarının (obsesif kompulsif, çekingen, bağımlı) yanısıra paranoid, şizotipal ve antisosyal kişilik bozuklukları sık bildirilmiştir. Kadınlarda kişilik bozukluklarının obeziteyi artırıcı etkisi daha belirgindir. Kişilik bozuklukları, özellikle dürtüselliği artırarak, engellenme toleransını azaltarak ve nörotisizmi artırarak, kişilerin kalori alımını yükseltmekte ve bir baş etme mekanizması olarak yemeyi kullanmalarını artırmaktadır.

Obezite, ayrıca kişilerin bilişsel fonksiyonlarını da belirgin etkilemektedir ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların sıklığını artırmaktadır. Obezitesi olan bireylerde olmayanlara kıyasla dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu gibi gelişimsel tanıların olma ihtimali daha yüksektir.

2.2.4.1.15. Üriner Sistem İnkontinansı(4)

Obezite ve inkontinans arasında direkt neden-sonuç ilişkisini gösteren çok güçlü veriler halihazırda mevcut değildir. Genel olarak santral obeziteye bağlı olarak intraabdominal basınç artışı, mesane basıncında ve üretra mobilitesinde artış olması nedeniyle obez bireylerde inkontinans ve mesane problemlerinin daha fazla

görülebileceği düşünülmektedir. Mekanik etkilerin dışında inflamasyon, insülin direnci, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, diyabetik nöropati, gluotoksisite, pelvik iskemi gibi pek çok metabolik faktörün obezite-üriner inkontinans ilişkisinde rol oynadığı düşünülmektedir

2.2.4.1.16. Malignite(4)

Obezite-kanser bağlantısında ileri sürülen pek çok biyolojik mekanizma bulunmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1 (IGF-1) aks anormallikleri ve hiperinsülinemi, obeziteli bireylerdeki seks hormon düzeyindeki değişiklikler, obezite ilişkili subklinik kronik düşük derecede inflamasyon ve oksidatif stres, sirkadyen ritimde bozulma ve intestinal mikrobiyaya değişikliği olası mekanizmalardır.

Dünya Kanser Araştırma Fonu/Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (WCRF/AICR) 2018 yılında özefagus, karaciğer, böbrek, pankreas, safra kesesi, tiroid, over, multiple myelom, non-hodgkin lenfoma ve malign melanom gibi malignitelerin de obezite ile bağlantılı olabileceğini bildirmiştir. Özellikle endometriyal kanser, postmenopozal meme ve kolorektal kanserler, obezite ile en sık ilişkilendirilen kanser türleridir

2.2.4.2. Prognoz

Obezite tipik olarak kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır(36). Kilo verme durumu, özellikle uzun süreli bir tedavi kurulmazsa, kilo alımına neden olabilecek davranışsal ve metabolik adaptasyonlara yol açar.

Aşırı yağlanma, artmış kardiyometabolik risk ile ilişkilidir. Fazla kilolu ve obezite sınıfı ile kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski ile tüm nedenlere bağlı mortalite riski arasında doğrusal bir ilişki vardır.Önemli ve sürekli kilo kaybına yol açan tedaviler bu riskleri azaltır.

2.2.5. Tarama ve Önleme

2.2.5.1. Tarama

Evrensel tarama önerilir(161). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm yetişkinler, düzenli tıbbi ofis ziyaretleri sırasında en az yılda bir kez obezite açısından taranmalıdır.

Tarama testleri: BMI'yi hesaplamak için ağırlık ve boyu ölçülür. Yeme seçimlerini, davranışlarını ve aktivitesini değerlendirilir.

2.2.5.2. Korunma

Sağlıklı kilolu hastalarda ve aşırı kilolu olan ancak kardiyovasküler hastalık veya yağlanma ile ilişkili hastalıklar için başka risk faktörü olmayan hastalarda sağlıklı beslenmeyi, düzenli fiziksel aktiviteyi ve kilo alımından kaçınmayı teşvik edin



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Obezite Polikliniğine başvuran hastalarda retrospektif olarak Kesitsel analitik bir çalışmadır.

3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmamız Kasım 2021 ile Kasım 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Obezite Polikliniğine başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır.

3.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Araştırmanın evrenini; Kasım 2021 ile Kasım 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Obezite Polikliniğine başvuran bütün hastalar incelendi ve 963 hasta oluşturdu.

3.4.Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:

- Vücut kitle indeksi 30 ve üzerinde olma
- Yaş aralığı 18-65 arasında olma
- Kasım 2021 ve Kasım 2024 tarihleri arasında polikliniğe başvuran hastalar

Dışlama Kriterleri:

- Diyabetes mellitus
- Hiperlipidemi
- Hiperprolaktinemi
- Konjemital adrenal hiperplazi
- Cushing sendromu
- Hipertansiyon
- Neoplazm öyküsü olanlar
- Polikistik over sendromu
- Herhangi bir ilaç kullanan hastalar (örn. İnsüline duyarlılığı artıran ilaçlar, oral kontraseptifler, antiandrojenler, statinler, aspirin, kortikosteroidler ve GnRH agonistleri ve antagonistleri)

3.5. Veri Toplama Aracı Yöntemleri ve Toplanması

Araştırma için 12.12.2024 tarihinde 24-MOBAEK-012 numarası ile etik kurul izni alınmıştır. Çalışmamızda Obezite Polikliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak tarandı. Verilerin kullanılması için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesini Başhekimliğinden ve Dahiliye Anabilim Dalı Başkanlığından ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığından izinler alındı. İnsülin direncini hesaplamak için HOMA-İR indeksi kullanıldı. Obezite tanısı için Vücut Kitle İndeksi kullanıldı. Hastaların insülin, açlık kan şekeri, tsh, serbest T4, serbest T3, hdl kolesterol, ldl kolesterol, total kolesterol, trigliserit laboratuvar değerleri incelendi. Tsh, serbest T4 ve serbest T3 değerleri ile tiroid bezinin endokrin hastalıkları açısından subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, aşikar hipertiroidi ve ötiroid sağlıklı birey tanımlamaları yapılmıştır. Dahiliye ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlıklarından alınan izinle Obezite Polikliniğimize başvuran aynı hastaların bu bölümlere ait geri yönelik anamnezleri izlendi. Tiroid fonksiyon bozukları tedavi sonrası normal aralıklarda seyir edeceğinden dolayı Dahiliye Anabilim Dalının anamnezleri üzerinden hastaların önceki tanıları ve tedavileri ve mevcut veya tamamlanmış tiroid hastalıkları araştırıldı. Genel Cerrahi Anabilim Dalının anamnezleri üzerinden opere olup başvuran hastaların opere olmadan önceki değerleri incelenip kriterlere göre araştırmaya dahil edildi.

Polikliniğe başvuran 963 hasta evreni oluşturdu, Dahil Edilme Kriterleri ve Dışlama Kriterleri sonrası 500 hasta elimine edildi. Geri kalan 463'nın hasta anamnez ve TFT değerlerine göre subklinik hipotiroidili, aşikar hipotiroidili ve tiroid hastalığı olmayan olarak 3 gruba ayrıldı.

Örneklem büyüklüğünde Subklinik hipotiroidili hasta sayısı 17 olup bütün hastalar araştırmaya dahil edildi. Aynı şekilde Aşikar hipotiroidili hasta sayısı 53 olduğu için yine randomizasyon yapılayıp bütün hastalar araştırmaya dahil edildi. Tiroid hastalığı açısından sağlıklı olan 393 hastadan kontrol grubu seçimi randomize olarak yapıldı. Kontrol grubunun örneklem seçiminde randomizer.org dan yararlanıldı. Toplam 393 hasta içerisinde 1.grubun yaklaşık 3 katı olacak şekilde kontrol grubu düzenlendi. Buna göre 54 kişinin kontrol grubuna dahil edilmesine karar verildi. Kontrol grubuna dahil edilen kişilerin eşit şansa, rastgele seçilmesi için randomizasyon yapıldı.

3.6. Hastaların Değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan hastaların antropometrik ölçümleri (boy, kilo) obezite merkezinde mevcut bulunan aletler (tartı, mezura vb.) ile yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların ağırlık ölçümleri aç karnına, ayakkabısız ve günlük giysilerle 0,1 kg hassasiyette sahip tartı ile yapıldı. Elde edilen veriler doğrultusunda, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre vücut ağırlığının (kg), boyun (m) karesine bölünmesiyle hesaplanan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) belirlendi.

8–12 saatlik açlık sonrası elde edilen serum glukozu, insülin, total kolesterol, LDL-K, HDL-K , trigliserid, serbest T4, serbest T3 ve TSH düzeyleri kaydedildi.

Subklinik hipotiroidi: En az 1 ay arayla tekrarlanmış 2 veya daha fazla tetkik edilip doğrulanmış yaşa göre Serum T4 düzeyi laboratuvar referans aralığı sınırları içerisinde ve serum TSH düzeyi 4 ve üzerinde olan hastalar subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Aşikar hipotiroidi: Serum T4 düzeyi laboratuvar referans aralığının altında, serum TSH düzeyi referans aralığının üzerinde olan veya aşikar hipotiroidi tanısı altında levotiron tedavisi alan hastalar aşikar hipotiroidi olarak değerlendirildi.

Subklinik hipotiroidi hastalarından 2 hasta hariç tedavi almıyordu yani çoğu hasta ilk tanı olarak değerlendirildi ve aşikar hipotiroidi hastaların ilk tanı anındaki laboratuvar değerleri değil sonraki kontrollerindeki değerleri kullanıldı.

İnsülin direnci: İnsülin direncinin değerlendirilmesinde Homeostaz Model Değerlendirmesi (HOMA-IR) indeksi kullanıldı. HOMA-IR değeri, açlık serum insülin düzeyi ($\mu\text{U/mL}$) ile açlık serum glukoz düzeyinin (mg/dL) çarpımının 405'e bölünmesiyle hesaplandı.

3.7. Verilerin İstatiksel Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirilmediğinden üç ve üzeri bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesinde Kruskal Wallis H testi (posthoc analiz için Tamhane T2), parametreler arasındaki ilişkinin belirlenmesi için Spearman Korelasyon analizi uygulanmış olup yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkinin düzeyi, korelasyon katsayısının 0-0.29 arasında olması durumunda zayıf; 0.30-0.64 arasında olması durumunda orta; 0.65-0.84 arasında olması durumunda güçlü; 0.85-1 arasında olması durumunda da çok güçlü şeklinde yorumlanmıştır (Ural ve Kılıç, s.244).

Verilerin normallik analizi değerlendirilirken değişkenlere ait verilerin hangi dağılımdan geldiğini belirlemek için; örnekleme dahil edilen kişi sayısı 35'in altında olduğu için Shapiro Wilks testi istatistik (Pituch ve Stevens, 2016) ve p değeri, çarpıklık ve basıklık katsayıları incelenmiş, Tabachnick ve Fidell'in, (2013) önerisi doğrultusunda p değerinin 0,05'ten büyük olması veya çarpıklık ve basıklık katsayılarının ± 2 sınırları içinde bulunması durumunda verilerin dağılımının normal sınırlar içerisinde olduğu kabul edilmiştir.

4-BULGULAR

Çalışmada 963 hasta incelenmiş olup kriterleri karşılayan 463 hasta gruplara dahil edildi. Subklinik hipotiroidi (SH) , aşikar hipotiroidi (AH) ve ötiroid grubu (KG) olarak hastalar incelendi. 463 hasta arasında subklinik hipotiroidi prevalansı % 3,67, aşikar hipotiroidi prevalansı ise %11,45 bulundu, %0,21 ile 1 hastada subklinik hipertiroidi saptandı ve aşikar hipertiroidi ise saptanmadı. Sadece Dahil Edilme Kriterlerini karşılayan 856 hasta yetişkin obezite tanısı ile incelendiğinde bu hastalar arasından subklinik hipotiroidi prevalansı ise %2,8, aşikar hipotiroidi prevalansı ise %14,3 olarak saptandı.

Tablo 1: Hastaların triod durumuna göre bazı demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırması

	Troid Durumu				Test değeri/p ¹	Test değeri/p ²	Test değeri/p ³	Test değeri/p ⁴
	Aşık Hipotroidi (n=53)	Subklinik Hipotroidi (n=17)	Kontrol (n=54)	Toplam (n=124)				
	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)	$\bar{X} \pm SS$ (min-max)				
Yaş	42,53±10,68 (20-72)	38,00±10,44 (19-50)	37,46±11,10 (17-58)	39,70±11,02 (17-72)	KW=4,933 p=0,085	Z=-1,241 p=0,215	<i>t=2,404</i> <i>p=0,018</i>	Z=-0,222 p=0,824
TSH (mIU/L)	6,76±10,85 (0,08-57,00)	4,57±1,67 (1,75-8,49)	1,72±0,70 (0,65-4,17)	4,26±7,47 (0,08-57)	<i>KW=42,068</i> <i>p<,001</i>	Z=-1,116 p=0,264	<i>t=3,404</i> <i>p<,001</i>	<i>Z=-5,707</i> <i>p<,001</i>
Glukoz (mg/dl)	90,83±15,53 (10,30-128,0)	94,79±9,82 (73,70-108,50)	96,10±10,69 (73,70-129,0)	93,67±13,03 (10,30-129,0)	KW=4,631 p=0,099	Z=-1,425 p=0,154	<i>t=-2,046</i> <i>p=0,043</i>	Z=0,342 p=0,617
Total insülin (µU/mL)	11,95±5,34 (3,53-30,05)	16,85±5,97 (8,96-32,66)	17,60±10,57 (5,42-57,60)	15,04±8,45 (3,53-57,60)	<i>KW=12,514</i> <i>p=0,002</i>	<i>Z=-2,952</i> <i>p=0,003</i>	<i>t=-3,434</i> <i>p<,001</i>	Z=-0,659 p=0,510
Serbest T4 (ng/dl)	1,22±0,28	1,20±0,14	1,18±0,15	1,20±0,22	KW=1,124	Z=-0,241	t=0,965	Z=-0,205

	(0,54-1,79)	(1,02-1,50)	(0,85-1,54)	(0,54-1,79)	p=0,570	p=0,810	p=0,338	p=0,837
BKİ (kg/m²)	36,99±4,85	38,30± 6,30	36,91±4,92	37,13±5,11	KW=0,407	Z=-0,500	t=0,081	Z=-0,660
	(30,40-51,20)	(30,10-55,0)	(30,60-53,0)	(30,10-55,0)	p=0,816	p=0,617	p=0,935	p=0,509
HOMA-IR	2,88±1,65	3,88±1,55	4,18±2,76	3,58±2,25	KW=10,479	Z=-2,493	t=-2,885	Z=-0,198
	(0,68-8,86)	(2,04-7,59)	(1,20-16,64)	(0,68-16,64)	p=0,005	p=0,013	p=0,005	p=0,843
Trigliserid (mg/dl)	117,00±59,22	137,02±107,31	131,70±68,79	125,83±70,81	KW=1,891	Z=-0,660	t=-1,094	Z=-0,236
	(43,00-343,40)	(68,10-494,20)	(45,70-330,30)	(43,0-494,20)	p=0,388	p=0,509	p=0,277	p=0,813
LDL Kolesterol (mg/dL)	132,39±36,87	127,82±26,96	121,04±35,19	127,07±35,01	KW=2,286	Z=-0,227	t=1,556	Z=-0,889
	(61,0-217,20)	(78,20-179,60)	(49,90-205,40)	(46,90-217,20)	p=0,319	p=0,821	p=0,123	p=0,374
HDL Kolesterol (mg/dL)	53,77±9,87	50,02±18,44	49,23±12,19	51,27±12,41	KW=8,058	Z=-2,286	t=1,970	Z=-0,304
	(35,0-92,5)	(31,6-108,9)	(30,0-89,9)	(30,0-108,9)	p=0,018	p=0,022	p=0,052	p=0,761
Total Kolesterol (mg/dL)	196,40±40,77	194,14±40,45	187,67±46,75	192,23±43,22	KW=1,891	Z=-0,261	t=0,926	Z=-0,869
	(123,3-308,8)	(137,7-297,3)	(117,6-356,9)	(117,6-356,9)	p=0,388	p=0,794	p=0,357	p=0,385

̄X: ortalama (mean) değeri, SS: Standart Sapma, KW: Kruskal Wallis H testi, Z: Mann Whitney U testi, t: Independent Sample t testi, p¹: aşikar-subklinik-kontrol gruplarının karşılaştırması, p²:

Aşikar-Subklinik gruplarının karşılaştırması, p³: Aşikar-kontrol gruplarının karşılaştırması, p⁴: Subklinik-kontrol gruplarının karşılaştırması

Aşkar-subklinik-kontrol gruplarının karşılaştırmasında TSH, total insülin, HOMA-IR ve HDL Kolesterol ile gruplararası anlamlı farklılık olduğu; Aşkar-Subklinik gruplarının karşılaştırmasında Total İnsülin, HOMA-IR, HDL Kolesterol ile gruplararası anlamlı farklılık olduğu; Aşkar-Kontrol gruplarının karşılaştırmasında Yaş, TSH, Glukoz, Total İnsülin ve HOMA-IR ile gruplararası anlamlı farklılık olduğu; Subklinik-Kontrol gruplarının karşılaştırmasında TSH ile gruplararası anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<,005$) (Tablo 1).

Hastaların triod durumuna göre bazı demografik verilerinin ortalamaları değerlendirildiğinde “Aşkar Hipotiroidi” grubunda yaş, TSH, Serbest T4, LDL Kolesterol, HDL Kolesterol ve Total Kolesterol ortalama değerlerinin; “Subklinik Hipotiroidi” grubunda BKİ, Trigliserid ortalama değerlerinin; “Normal Hipotiroidi” grubunda glukoz, total insülin, HOMA-IR ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 2: Hastaların tiroid durumuna göre cinsiyet ve yaş aralığının dağılımı ve gruplararası karşılaştırması

Değişkenler	Tiroid durumu								Test değeri/p
	Aşkar Hipotroidi (n=53)		Subklinik Hipotroidi (n=17)		Kontrol (n=54)		Toplam (n=124)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş aralığı									$\chi^2= 2,709$ $p=0,258$
40 yaş ve altı	23	43,4	9	52,9	32	59,3	64	51,6	
41 yaş ve üzeri	30	56,6	8	47,1	22	40,7	60	48,4	
Cinsiyet									$\chi^2= 8,123$ $p=0,017$
Kadın	51	96,2	15	88,2	42	77,8	108	87,1	
Erkek	2	3,8	2	11,8	12	22,2	16	12,9	

NOT: yaş aralığı toplam popülasyonun ortalama değerine göre hesaplanmıştır, χ^2 : Ki-Kare testi

Hastaların tiroid durumuna göre cinsiyet ve yaş aralığının dağılımı değerlendirildiğinde aşkar hipotiroidi grubundakilerin %56,6’sının (n=30) 41 yaş ve üzerinde, %96,2’sinin (n=51)

kadın; subklinik grubundakilerin %52,9'unun (n=9) 40 yaş ve altında, %88,2'sinin (n=15) kadın; kontrol grubundakilerin %59,3'ünün (n=32) 40 yaş ve altında, %77,8'inin (n=42) kadın olduğu belirlenmiştir. Hastaların tiroid durumuna göre cinsiyet ve yaş aralığının karşılaştırmasında cinsiyet ile gruplararasıda anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), yaş aralığı ile gruplararasıda anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 2).



Tablo 3. Aşıkâr Hipotroidili hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

		Yaş	TSH (mIU/L)	Glukoz (mg/dl)	Total insülin (µU/mL)	Serbest T4 (ng/dl)	BKİ (kg/m²)	HOMA- IR	HDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dl)
Yaş	r		-0,331	0,120	-0,197	0,306	-0,031	-0,081	0,273	0,475	0,416	0,272
	p*	1	0,016	0,394	0,162	0,029	0,825	0,568	0,067	0,001	0,002	0,064
TSH (mIU/L)	r			-0,175	0,121	-0,574	0,148	0,084	-0,206	-0,194	-0,014	0,176
	p*		1	0,210	0,395	<,001	0,290	0,556	0,170	0,345	0,921	0,236
Glukoz (mg/dl)	r				0,344	0,064	0,322	0,424	0,045	0,081	-0,039	0,242
	p*			1	0,013	0,656	0,019	0,002	0,764	0,611	0,788	0,102
Total insülin (µU/mL)	r					-0,033	0,442	0,912	-0,348	0,235	-0,008	0,510
	p*				1	0,818	0,001	<,001	0,018	0,134	0,957	<,001
Serbest T4 (ng/dl)	r						-0,007	-0,014	0,220	0,059	-0,092	-0,126
	p*					1	0,963	0,925	0,152	0,716	0,529	0,409

BKİ (kg/m²)	r		0,399	-0,220	0,001	-0,033	0,258
	p*	1	0,003	0,142	0,994	0,818	0,080
HOMA- IR	r			-0,316	0,226	-0,015	0,443
	p*		1	0,032	0,149	0,919	0,002
HDL Kolesterol (mg/dL)	r				0,065	-0,074	-0,300
	p*			1	0,694	0,635	0,060
Total Kolesterol (mg/dL)	r					0,952	0,528
	p*				1	<,001	<,001
LDL Kolesterol (mg/dL)	r						0,381
	p*					1	0,009
Trigliserid (mg/dl)	r						
	p*						1

*Pearson Korelasyon analizi

Aşıkarp Hipotroidili hastalara ait bazı laboratuvar değeri arastndaki ilişki değeriendirildiğinde;

- Yaş ile TSH arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,331$, $p=0,016$) olduğu belirlenmiş olup yaş arttıkça TSH seviyesinin azaldığı; yaş ile serbest T4 arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiş olup ($r=0,306$, $p=0,029$) yaş arttıkça serbest T4'ün arttığı; yaş ile total kolesterol arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,475$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup yaş arttıkça total kolesterolün arttığı; yaş ile LDL kolesterol arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,416$; $p=0,002$) olduğu belirlenmiş olup yaş arttıkça LDL kolesterol değeri de arttığı saptanmıştır ($p<0,005$) (Tablo 3).
- TSH değeri ile serbest T4 arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,574$; $p<0,001$) olduğu belirlenmiş olup TSH değeri arttıkça serbest T4 değeri azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).
- Glukoz ile total insülin arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,442$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup glukoz düzeyi arttıkça total insülinin arttığı; Glukoz ile BKİ arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,322$; $p=0,019$) olduğu belirlenmiş olup glukoz düzeyi arttıkça BKİ değeri de arttığı; Glukoz ile HOMA-IR değeri arasında orta düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,424$; $p=0,002$) olduğu belirlenmiş olup glukoz değeri arttıkça HOMA-IR değeri de arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).
- Total İnsülin ile BKİ arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,395$; $p=0,004$) olduğu belirlenmiş olup total insülin arttıkça BKİ'nin de arttığı; total insülin ile HOMA-IR değeri arasında pozitif yönlü, çok güçlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,912$; $p<0,001$) olduğu belirlenmiş olup total insülin arttıkça HOMA-IR değeri de arttığı; total insülin ile HDL kolesterol arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,348$; $p=0,018$) olduğu belirlenmiş olup total insülin arttıkça HDL kolesterolün azaldığı; total insülin ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,510$; $p<0,001$) olduğu belirlenmiş olup total insülin arttıkça trigliserid düzeyinde arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).
- BKİ ile HOMA-IR arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,399$; $p=0,003$) olduğu belirlenmiş olup BKİ arttıkça HOMA-IR düzeyinin de arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).
- HOMA-IR değeri ile HDL kolesterol arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,316$; $p=0,032$) olduğu belirlenmiş olup HOMA-IR değeri arttıkça HDL

kolesterol değerinin de azaldığı; HOMA-IR ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,443$; $p=0,002$) olduğu belirlenmiş olup HOMA-IR değeri arttıkça trigliserid değerinin de arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

- Total kolesterol ile LDL kolesterol arasında pozitif yönlü, çok güçlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,952$; $p<,001$) olduğu belirlenmiş olup total kolesterol arttıkça LDL kolesterolün arttığı; total kolesterol ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,528$; $p<,001$) olduğu belirlenmiş olup total kolesterol arttıkça trigliserid düzeyinin de arttığı saptanmıştır ($p<0,005$) (Tablo 3).
- LDL kolesterol ile trigliserid değeri arasında orta düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,381$; $p=0,009$) olduğu belirlenmiş olup LDL kolesterol arttıkça trigliserid düzeyinin de arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 3).

Tablo 4. Subklinik Hipotroidili hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

		Yaş	TSH (mIU/L)	Glukoz (mg/dl)	Total insülin (µU/mL)	Serbest T4 (ng/dl)	BKİ (kg/m ²)	HOMA- IR	HDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dl)
Yaş	r		-0,054	0,009	-0,284	-0,414	-0,219	-0,246	0,564	0,790	0,710	0,201
	p*	1	0,836	0,974	0,269	0,098	0,399	0,342	0,028	0,001	0,001	0,492
TSH (mIU/L)	r			-0,230	0,003	-0,324	-0,110	-0,064	-0,202	0,087	0,050	-0,055
	p*		1	0,374	0,991	0,204	0,674	0,806	0,471	0,748	0,850	0,853
Glukoz (mg/dl)	r				0,173	0,327	-0,339	0,449	-0,078	-0,002	0,141	0,134
	p*			1	0,506	0,201	0,183	0,071	0,783	0,995	0,590	0,647
Total insülin (µU/mL)	r					0,045	0,196	0,952	-0,371	0,068	0,041	0,759
	p*				1	0,863	0,452	0,001	0,174	0,801	0,875	0,002
Serbest T4 (ng/dl)	r						0,022	0,111	-0,350	-0,557	-0,340	-0,220
	p*					1	0,934	0,672	0,202	0,025	0,182	0,450
BKİ (kg/m ²)	r						1	0,107	-0,134	-0,392	-0,087	-0,266

	p*	0,682	0,634	0,134	0,741	0,359
HOMA-IR	r		-0,367	0,081	0,107	0,742
	p*	1	0,179	0,765	0,682	0,002
HDL Kolesterol (mg/dL)	r			0,433	0,019	-0,132
	p*		1	0,107	0,947	0,652
Total Kolesterol (mg/dL)	r				0,806	0,619
	p*			1	0,001	0,018
LDL Kolesterol (mg/dL)	r					0,424
	p*				1	0,131
Trigliserid (mg/dl)	r					
	p*					1

*Spearman korelasyon analizi

Subklinik Hipotroidili hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde;

- Yaş ile HDL kolesterol arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,564$; $p=0,028$) olduğu belirlenmiş olup yaş arttıkça HDL kolesterol değerinin de arttığı; yaş ile total kolesterol arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde, anlamlı bir ilişkili olduğu belirlenmiş olup ($r=0,790$, $p=0,001$) yaş arttıkça total kolesterolün arttığı; yaş ile LDL Kolesterol arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,710$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup yaş arttıkça LDL kolesterolün arttığı saptanmıştır ($p<,005$) (Tablo 4).
- Total insülin ile HOMA-IR değeri arasında pozitif yönlü, çok güçlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,952$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup total insülin arttıkça HOMA-IR değerinin de arttığı; total insülin ile trigliserid arasında pozitif yönlü, güçlü düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,759$; $p=0,002$) olduğu belirlenmiş olup total insülin arttıkça trigliserid değerinin arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).
- Serbest T4 ile total kolesterol arasında negatif düzeyde, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,557$; $p=0,025$) olduğu belirlenmiş olup serbest T4 değeri arttıkça total kolesterol değerinin azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).
- HOMA-IR ile trigliserid arasında pozitif yönlü, güçlü düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,742$; $p=0,02$) olduğu belirlenmiş olup HOMA-IR değeri arttıkça trigliserid değerinin de arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4).
- Total kolesterol ile LDL kolesterol arasında pozitif yönlü, çok güçlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,806$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup total kolesterol arttıkça LDL kolesterolün arttığı; total kolesterol ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,619$; $p=0,018$) olduğu belirlenmiş olup total kolesterol arttıkça trigliserid düzeyinin de arttığı saptanmıştır ($p<0,005$) (Tablo 4).

Tablo 5. Normal Troidili hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

		Yaş	TSH (mIU/L)	Glukoz (mg/dl)	Total insülin (µU/mL)	Serbest T4 (ng/dl)	BKİ (kg/m ²)	HOMA- IR	HDL Kolesterol (mg/dL)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dl)
Yaş	r		-0,198	0,492	-0,216	-0,204	0,065	-0,101	0,275	0,242	0,180	-0,045
	p*	1	0,151	0,001	0,129	0,169	0,642	0,480	0,061	0,109	0,227	0,772
TSH (mIU/L)	r			-0,120	0,043	-0,025	-0,122	0,033	-0,284	-0,056	-0,080	0,020
	p*		1	0,388	0,764	0,869	0,380	0,819	0,053	0,713	0,595	0,896
Glukoz (mg/dl)	r				0,160	-0,268	0,183	0,321	0,009	-0,072	-0,073	0,186
	p*			1	0,262	0,069	0,186	0,022	0,951	0,636	0,628	0,227
Total insülin (µU/mL)	r					-0,044	0,200	0,978	-0,492	-0,004	0,066	0,623
	p*				1	0,778	0,159	0,001	0,001	0,980	0,662	0,001
Serbest T4 (ng/dl)	r						0,074	-0,090	0,093	-0,300	-0,285	-0,326
	p*					1	0,622	0,559	0,569	0,068	0,071	0,049

BKI (kg/m²)	r		0,235	-0,196	0,183	0,158	0,220
	p*	1	0,096	0,187	0,229	0,289	0,151
HOMA- IR	r			-0,448	-0,033	0,027	0,593
	p*		1	0,002	0,829	0,858	0,001
HDL Kolesterol (mg/dL)	r				-0,109	-0,265	-0,489
	p*			1	0,487	0,082	0,001
Total Kolesterol (mg/dL)	r					0,965	0,335
	p*				1	0,001	0,040
LDL Kolesterol (mg/dL)	r						0,383
	p*					1	0,013
Trigliserid (mg/dl)	r						
	p*						1

Normal Troidili hastalara ait bazı laboratuvar değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde;

- Yaş ile Glukoz arasında orta düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,492$, $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup yaş arttıkça glukoz düzeyinin arttığı belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 5).
- Glukoz değeri ile total kolesterol arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,321$; $p=0,022$) olduğu belirlenmiş olup glukoz seviyesi arttıkça total kolesterol düzeyinin arttığı belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 5).
- Total İnsülin ile HOMA-IR değeri arasında çok güçlü düzeyde, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,978$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup total insülin değeri arttıkça HOMA-IR değeri artmaktadır. Beklenen bir sonuçtur çünkü HOMA-IR hesaplanırken insülin düzeyi kullanılır. Total kolesterol ile HDL kolesterol arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı ilişki ($r=-0,492$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup total kolesterol arttıkça HDL kolesterolün azalmaktadır. Total insülin ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,623$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup total insülin arttıkça trigliserid düzeyinin arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).
- Serbest T4 ile trigliserid arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,326$; $p=0,049$) olduğu belirlenmiş olup T4 düzeyleri arttıkça trigliserid seviyesi azalmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 5).
- HOMA-IR ile HDL kolesterol arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,448$; $p=0,002$) olduğu belirlenmiş olup HOMA-IR düzeyi arttıkça HDL kolesterol düzeyinin azaldığı; HOMA-IR değeri ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,593$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup yüksek insülin direnci, düşük HDL ve yüksek trigliserid ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).
- HDL Kolesterol ile trigliserid arasında negatif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=-0,489$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup HDL kolesterol düzeyi arttıkça trigliserid düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu, tipik bir dislipidemi bulgusudur ($p<0,05$) (Tablo 5).
- Total Kolesterol ile LDL Kolesterol arasında çok güçlü, pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ($r=0,965$; $p=0,001$) olduğu belirlenmiş olup total kolesterol arttıkça

LDL kolesterol düzeyi artmaktadır. LDL, total kolesterolün büyük bir kısmını oluşturur. Trigliserid ile total kolesterol arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,335$; $p=0,040$) olduğu belirlenmiş olup trigliserid düzeyi arttıkça total kolesterol düzeyinin arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).

- LDL Kolesterol ile trigliserid arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, anlamlı bir ilişki ($r=0,383$; $p=0,013$) olduğu belirlenmiş olup LDL kolesterol arttıkça trigliserid düzeyinin arttığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).



5.TARTIŞMA

Subklinik hipotiroidizm, serum TSH düzeyinin referans aralığın üzerinde buna karşılık serbest tiroksin (sT4) ve triiyodotironin (sT3) düzeylerinin normal aralıkta saptandığı bir durumdur. SH yetişkinlerde oldukça yaygın görülmekte olup sıklığı % 4-20 arasında değişmektedir. Bu sıklık yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksine, diyetle iyot alımına bağlı olarak farklılık göstermektedir (8). Bizim çalışmamızda ise bu oran %3,67 bulundu.

Çalışmada 963 hasta incelenmiş olup kriterleri karşılayan 463 hasta gruplara dahil edildi. Subklinik hipotiroidi (SH) , aşikar hipotiroidi (AH) ve kontrol grubu (KG) olarak hastalar incelendi. 463 hasta arasında subklinik hipotiroidi prevalansı %3,67, aşikar hipotiroidi prevalansı ise %11,45 bulundu, %0.21 ile 1 hastada subklinik hipertiroidi saptandı ve aşikar hipertiroidi ise saptanmadı. Sadece Dahil Edilme Kriterlerini karşılayan 856 hasta yetişkin obezite tanısı ile incelendiğinde bu hastalar arasından subklinik hipotiroidi prevalansı ise %2,8, aşikar hipotiroidi prevalansı ise %14,3 olarak saptandı. Bu sonuçla aşikar hipotiroidide dışlama kriterleri ile birlikteliğinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü.

Malik ve arkadaşlarının 242 obez hastada yaptığı çalışmada aşikar hipotiroidi prevalansı %4,5 subklinik hipotiroidi prevalansı %12,8 bulunmuş(14). Gajda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 450 obez hasta incelenmiş belirgin hipotiroidizm %33'ünde ve subklinik hipotiroidizm %11'inde mevcutmuş(20). Rios ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipotiroidi ve hipertiroidi hastaların VKİ leri incelenmiş, hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarının sırasıyla %76,5 ve %58,8'inde aşırı kilolu veya obezite gözlenmiş(20). Aynı şekilde obez hastaların üzerinde yapılan tiroid fonksiyon bozukluğu taramasında farklı prevalanslara rastlanmıştır(15). Bambini ve arkadaşlarının 79 makale incelenmesi sonrası 125.953 yetişkin obez hasta incelenmiş %60,9'unda TFT bozukluğuna rastlanmıştır; subklinik hipotiroidi prevalansı %2,2 aşikar hipotiroidi %29,9, subklinik hipertiroidi %0,03, aşikar hipertiroidi %28,8 tespit edilmiş, izole otoimmün tiroidit ise %1,4 tespit edilmiştir(15). Çalışmamız ile bu ortalama değerlerle karşılaştırıldığında subklinik hipotiroidi subklinik hipertiroidi

prevelansları benzer olsa da aşikar hipotiroidi ve özellikle aşikar hipertiroidide arasında belirgin farklılığa rastlanmıştır(15).

Ülkemizde ise Alkaç ve arkadaşlarının 180 obezite tanılı hastada yaptığı çalışmada: %2,77'inin subklinik hipotiroidik ve %18,8'inin hipotiroidik, %1,1'inin subklinik hipertiroidik, %0,5'inin ise hipertiroidik olarak saptanmış(6). Altunoğlu ve arkadaşlarının 162 obez hastada yaptığı çalışmada ise hiç hipotiroidik vaka görülmezken %15 inde TSH seviyeleri yüksek saptanmış(21). Çalışmamız Alkaç ve arkadaşlarının çalışmasında benzer subklinik hipotiroidi(SH) prevalansı görülmüştürken Altunoğlu ve arkadaşlarının çalışması ile SH anlamlı farklı bulundu.

Elde edilen oranlardaki değişkenlik; araştırmada kullanılan yöntemler, katılımcı sayısı, tiroid hormon düzeylerinin değerlendirildiği laboratuvarın referans değerleri, çalışmanın gerçekleştirildiği coğrafi konum, etnik köken, toplumda subklinik hipotiroidi yaygınlığı ve beslenme alışkanlıkları gibi çok çeşitli etkenlerden kaynaklanabilir.

Hipertiroidi prevelansının çalışmamızda (%0,05) Bambini ve arkadaşlarının geniş kitle taraması ile yaptığı çalışmaya (%28,8) çok uzak olması nedensellik açısından sorgulanmalıdır(15). Çalışmanın gerçekleştirildiği coğrafi konum, etnik köken, beslenme alışkanlıkları, katılımcı sayısı, hipertiroidi hastalarının invaziv ve noninvaziv tedavilerle kür elde edilmesi veya hipotiroidi oluşturmaları gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir.

Ülkemizde Türkiye Sağlık Araştırması TÜİK verilerinde; obezite araştırması ile boy ve kilo değerleri kullanılarak hesaplanan vücut kitle indeksi incelendiğinde; 15 yaş ve üstü obez bireylerin oranı 2019 yılında %21,1 iken, 2022 yılında %20,2 bulunmuş. Cinsiyet ayrımında bakıldığında; 2022 yılında kadınların %23,6'sının obez ve %30,9'unun obez öncesi, erkeklerin ise %16,8'inin obez ve %40,4'ünün obez öncesi olduğu görülmüş(7). Polikliniğimize başvuran kadın hastalar ağırlıkta olup bu oran %85,2 bulundu.

Obez hastalarda tiroid hormon değişikliklerinin altında yatan mekanizmalar belirsizdir. Suçlanan mekanizmalardan bir tanesi, adipoz dokudan salgılanan

inflatuar sitokinlerin (adipokin, miyokin), interlökin 1-6 ve TNF α gibi inflamatuvar belirteçlerin oluşturduğu seronegatif otoimmünite ve sonrasında meydana gelen kompensatuvar TSH artışıdır. Bir diğer mekanizma obezlerde adipoz dokudan salgılan leptinin TRH biyosentezini uyarması, hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninin aktivite edilmesi sonucunda TSH düzeylerinin artmasıdır. Periferik tiroid hormon deiyodinaz aktivitesinde değişiklikler ve enerji harcanmasını artırmak için TSH ve tiroid hormonların adaptif olarak artması da suçlanan diğer mekanizmalardır(37).

Daha önce yapılan birçok çalışmada TSH düzeyleri normal sınırlarda olmasına rağmen obez hastalarda serum TSH seviyeleri ile vücut kitle indeksleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır(9,10,11,12). Bazı çalışmalarda ise obez hastaların hepsinde TSH ve VKİ ilişkisi gösterilememiş olup çalışılan grupların bazısında ilişki saptanmış. Örneğin Mele arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez kadınlarda TSH ile VKİ arasında pozitif ilişki varken obez erkeklerde negatif ilişkiye rastlanmış ve cinsiyet açısından çalışmaların artırılması önerilmiş(13). Bambini ve arkadaşlarının 79 makale incelmesinde VKİ en yüksek ortalama değerin tiroidin fonksiyonel bozukları arasında aşikar hipotiroidide görülmesine binaen VKİ ile TSH arasında doğrudan ilişki olduğu gösterilmiş(15). Çalışmamızın karşılaştırmasında ise en yüksek VKİ subklinik hipotiroidide görülmekle birlikte her 3 grupta (AH, SH ve KG) da TSH ve VKİ'ler arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Ülkemizde ise nadir olmakla birlikte Ekinci ve arkadaşlarının çalışmasında 618 hastanın 201 i obez hasta grubu olmakla birlikte tüm gruplarda TSH seviyeleri ile VKİ arasındaki ilişki gösterilememiş(22). Sarı ve arkadaşlarının 98 obez hastada yaptığı çalışmada TSH konsantrasyonu ile vücut ağırlığı ve vücut yağ ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon saptanmış. Baştemir ve arkadaşlarının 226 obez veya fazla kilolu hasta yaptığı çalışmada TSH konsantrasyonu ile VKİ arasında anlamlı ilişkiye rastlanmış(23). Çalışmamızda hasta sayısının az olmasından dolayı TSH ve antropometrik ölçümleri arasındaki ilişki anlamlılık düzeyine ulaşmamış olabilir.

Avrupa Endokrinoloji Derneği'nin kılavuzunda obez hastalarda endokrin hastalıkların prevalansı arttığı için hipotiroidi açısından hastaların tetkik edilmesi

gerektiği ama tedavisinin kilo kaybı üzerinde mütevazı bir etki oluşturduğu bildirilmiştir(19).

NHANES III” çalışmasına göre; 12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı %4,6'sında hipotiroidizm (%0,3 klinik ve %4,3 subklinik) ve %1,3'ünde hipertiroidizm (% 0,5 klinik ve % 0,7 subklinik) bulunmuş(25). Çalışmamızda obezlerde hipotiroidi prevanlansı %15,12 (%3,67 subklinik ve %11,45 aşıkâr) ve hipertiroidi %0,6'sında (%0.4 subklinik ve %0.2 aşıkâr) rastlandı.

TSH gruplar arasında anlamlı farklı olmasıyla birlikte en yüksek aşıkâr hipotiroidide sonra SH de görüldü. Gruplar arasında serum TSH ve serbest T4 karşılaştırıldığında aşıkâr hipotiroidi çoğu hasta levotiron tedavisi altında ve çoğu hastanın TFT değeri normal referans sınırlarında olmasına rağmen aşıkâr hipotiroidide TSH yüksekliği ile birlikte serbest T4 negatif yönlü orta düzeyde anlamlı ilişki bulundu ve TSH değeri arttıkça serbest T4 değerinin azaldığı saptandı. SH hastalarının çoğu tedavisiz olmakla (1 hasta tedavi alıyordu) birlikte AH ve SH'de TSH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ama gruplar arasında serbest T4 değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Buradan Serum tirotropin (TSH) ve serbest T4 seviyesinin, tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin güvenilir bir indeksidir çıkarımı yapıldı. Aynı zamanda aşıkâr hipotiroidideki TSH ve serbest T4 arasındaki orta düzey negatif ilişkinin varlığı obez hastaların takip ve tedavi yararlanımı açısından obez olmayan hastalarla karşılaştırılmasında faydalı olabilir.

İnsülin direnci ekzojen ve endojen insüline anormal glukoz cevabı olarak tanımlanır. Kas, yağ dokusu ve karaciğerde insülinin duyarlılığının azalmasıyla glukoz metabolizması bozulmaktadır. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) olanlarda % 60-75 oranında İR görülür. İnsülin direncinin (İR) altın standart testi ise Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi'dir(5) Çalışmada insülin direnci tanısı için Homeostasis Model Assesment (HOMA) ölçüm yöntemi kullanıldı(5). [HOMA: açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] denklemi ile hesaplandı(5). HOMA testi ile ölçülen insülin direncinin (İR) (HOMA-IR) diğer ölçüm yöntemlerine göre daha kullanılabilir ve hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve

hiperglisemik klempt ile ölçülen IR ile kuvvetli korelasyon göstermesi sebebiyle daha çok tercih edilen bir yöntemdir(27). Literatürden edinilen bilgiye göre çeşitli kaynaklarda değişse de HOMA-IR değeri 2,7 ve üzerinde bulunan hastalar insülin direnci mevcut olarak kabul edildi(26).

Obez hastalarda insülin direncinin yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olduğu ve mekanizmasında adipoz dokudan yayılan çeşitli proinflatuar sitokinler suçlanmaktadır(31-32).

Tiroid hormonlarının bazal metabolizma, enerji hemostazisi, yağ oksidasyonu, lipid ve karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde etkin rol oynadığı bilinmektedir(40). Tiroid hormon metabolizmasının insülin direnciyle olan ilişkisi hala araştırılmaktadır. Çalışmalarda hipotiroidisi olan hastalarda, insülin direnci geliştiği belirlenmiştir(38-39). Ancak insülin direncinin, hipotiroidi gelişiminde etkisi olup olmadığı konusunda kesin bilgi saptanmamıştır. Yine çalışmalarda; Tiroid stimulan Hormon (TSH) ve insülin direnci (IR) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmiştir(28,29,55).

TSH ve IR ilişkisi incelendiğinde Baştemir ve arkadaşlarının 226 hastada yaptığı çalışmada hem normal VKİ'li hastalarda hem de fazla kilolu ve obez hasta grubunda TSH ile açlık insülin ve HOMA-İR arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş(24). Amouzegar ve arkadaşlarının 5786 tiroid hastalığı olmayan hastada yaptığı çalışmada TSH düzeyleri ile HOMA-IR arasında pozitif bir ilişki bulunmuş(48). Shin ve arkadaşlarının 6241 hem obez hem de zayıf hastada yaptığı çalışmada her iki grupta da serbest T4 ile HOMA-İR arasında negatif anlamlı ilişki tespit edilmiş(30). Şişman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HOMA-IR ile TSH arasında pozitif anlamlı ilişki, sT4 ile negatif anlamlı ilişki saptanmış(34). Topsakal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendrom ve TSH arasında çok güçlü ilişkiye rastlanmış. Aksine bazı çalışmalarda da TSH düzeyleri ile HOMA-IR ve serum açlık insülin düzeyi arasında ilişki olmadığı görülmüştür(24,41,42,43). Çalışmamızda TSH ve HOMA-IR arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Bizim çalışmamızda SH'si olan grup ile KG karşılaştırıldığında serum açlık glukoz, insülin düzeyi ve HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı

olacak düzeyde fark saptanmadı. Ayrıca TSH düzeyleri ile HOMA-IR, serum açlık insülin, ve açlık glukoz düzeyleri arasında anlamlı olacak düzeyde korelasyon saptanmadı. Çalışma sonuçlarımıza göre SH ‘nin insülin direnci için risk faktörü olmadığını düşündük. Literatürde belirtilen çelişkili sonuçlar nedeniyle SH ile serum insülin, glukoz düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi daha net tanımlamak için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hipotiroidizm, sınırda yüksek trigliserit seviyeleriyle birlikte toplam ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün yükselmesiyle tutarlı bir şekilde ilişkilidir.(44). Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda fizyolojik mekanizlara yönelik açıklamalarda bulunulmuştur.(45-46). TSH’nın hepatositlerdeki TSH reseptörü üzerinden etki ederek cAMP/PKA/CREB sinyal yolağı yoluyla kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan hepatik 3 hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A redüktaz’ın ekspresyonunu artırabildiği, bunun sonucunda da kolesterol biyosentezinde artış olabileceği düşünülmektedir(45). Açık hipotiroidizmin T4 tedavisi, toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve apolipoprotein B1’de önemli bir azalmaya neden olur. Orijinal serum TSH konsantrasyonu ne kadar yüksekse ve serum LDL’nin yükselmesi o kadar yüksek olur. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, apolipoprotein A1 ve lipoprotein A’da daha küçük azalmalar görülebilir. Subklinik hipotiroidizmin tedavisi, toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliseritler ve apolipoprotein B1’de de azalmalara neden olur, ancak değişiklikler daha az büyüklüktedir(44).

Çoğu çalışmada serum LDL kolesterolündeki yükselme hem aşık hem de subklinik hipotiroidizmle ilişkilendirilmiştir. Çoğu çalışmaya göre serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve trigliserit düzeyleri hipotiroidizmden etkilenmez(47).

Literatürde serum TSH düzeyleri ile serum lipid düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandığını bildiren çalışmaların (50,51,53) yanı sıra ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda vardır (49,52).

Subklinik hipotiroidizmin çeşitli çalışmalarda görülen lipid profilinin bileşenleri üzerindeki etkilerine ilişkin bulgulardaki tutarsızlıklar, incelenen popülasyonların heterojenliğine bağlanmıştır(59,60). Örneğin, yakın tarihli bir

çalışmada, subklinik hipotiroidizmi olan 685 katılımcıdan oluşan bir grup için 10.827 kişiden oluşan bir ilk kontrol grubu kullanılarak, kontrol grubu ile hafif ve daha şiddetli subklinik hipotiroidizmi olan gruplar arasında total kolesterol ve LDL-K'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış ve HDL-K'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur. Bununla birlikte, subklinik hipotiroidi hastaları TSH değerlerine gruplandırılıp, yaş ve cinsiyet için eşleştirilerek tanımlandığında, lipid profilindeki farklılıklar artık bulunamamış(61). Öte yandan, çoğu vaka kontrol çalışması olan 35 çalışma kullanılarak yapılan bir meta-analiz, subklinik hipotiroidizmi olan bireylerde ötiroid kontrollerine kıyasla TC, LDL-K ve TG konsantrasyonlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bulmuştur (62). HDL-K düzeyleri anlamlı olarak daha düşükmüş(62).

O'Brien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada primer ve sekonder hipotiroidili hastalarda; hiperlipidemi hem primer hem de sekonder hipotiroidizm ile ilişkili bulunmuş(61). Teixeira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AH ve SH grubunun lipid değerleri ötiroid gruptan anlamlı yüksek ve AH grubunun SH grubundan yüksek olmakla birlikte anlamlı değilmiş(62). Katri ve arkadaşları yeni tanı konan primer hipotiroidi hastalarında; subklinik hipotiroidi olgularının (%38,5) 5'inde (%38,5) ve aşikar hipotiroidi olgularının 58'inde (%81,7) anormal lipid profilleri mevcutmuş(63).

Obez hastalarda AH'si ve SH'si olan ve olmayan grupları karşılaştıran çalışmalarda, Rotondi arkadaşları her iki grubun TSH'sı yüksek olmakla obez grubun obez olmayan gruptan anlamlı derecede yüksek trigiliserit ve anlamlı derecede düşük total kolesterol ve HDL mevcutmuş, Özşenel ve arkadaşları hipotiroidili obez ve nonobez iki grubun karşılaştırmasında HDL obez grubunda anlamlı yüksek ve LDL-K, trigiliserit ve total kolesterol düzeyleri iki grup arasında anlamlı farklı değilmiş, Sert ve ark. iki grupta serum lipid profilleri açısından anlamlı fark tespit edilmediğini bildirilmiş(52,54,56).

Bizim çalışmamızda serum TSH düzeyleri ile serum trigliserid, total kolesterol, LDL-K ve HDL-K arasında ilişkiye rastlanmamıştır. Gruplar arasında lipid parametreleri açısından sadece HDL-K; AH grubu ile SH grubu arasında anlamlı farklı olup AH de daha yüksek bulundu. Çalışmamızdaki bu farklılık hasta sayısının az

olması, levotiron tedavisi ve hastaların HDL kolesterol düzeylerini etkileyen diğer faktörlerden kaynaklanıyor olabilir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız Kasım 2021 ve Kasım 2024 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Aile Hekimliği Anabil Dalı Obezite Polikliniğine başvuran obezite tanısı alan 18-65 yaş aralığındaki hastaların biyokimyasal ve antropometrik verileri hastane dosyaları ve resmi otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hasta kayıtlarından yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler (vücut kitle indeksi), biyokimyasal parametreler (açlık serum glukoz, insülin, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol), tiroid fonksiyon testleri (serbest T4, serbest T3, TSH) tarandı. 963 hasta araştırmaya dahil edildi. Bu verilerden elde edilen sonuçlar şöyleydi:

1. Çalışmamızda subklinik hipotiroidi prevalansı %3,67, aşikar hipotiroidi prevalansı ise %11,45 bulundu ve %0,21 ile subklinik hipertiroidi saptandı.
2. VKİ ile TSH arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.
3. Hastaların serum TSH düzeyleri ile açlık serum glukozu, insülin düzeyleri, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri ve HOMA-IR skorları arasında korelasyon saptanmadı.
4. Obezlerde görülen subklinik hipotiroidi ile insülin direnci ve dislipidemi bileşenleri arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda yetişkin obez hastalarda SH sıklığını ve insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkisini değerlendirmeye çalıştık. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların ülkemizde obez yetişkinlerde görülen SH sıklığının tespitine ve SH ile insülin direnci ve dislipidemi arasındaki ilişkiye katkı sağlayacağını ve obez hastalarda hipotiroidiye yönelik taramaların ve araştırmaların artırılmasının faydalı olacağını düşündük.

7.KAYNAKÇA

1. Monako F: Tiroid hastalıklarının sınıflandırılması: revizyon önerileri. J Clin Endokrinol Metab. 88(4):1428-32, 2003
2. Allison B. Goldfine, Clifford J. Rosen, Peter A. Kopp, Richard J. Auchus, Shlomo Melmed et al. Editors. Williams Textbook of Endocrinology: Hypothyroidism and Thyroiditis 11, 400-429.e8 Elsevier Health Sciences, 2024.
3. Fein HG et al: The extent of hypothyroidism in the United States. In: Preedy VR et al, eds: Comprehensive Handbook of Iodine. Academic Press; 2009:1026-32
4. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği, Obezite Tanı Tedavi Kılavuzu, 2024
senesinde yayınlanmış Erişim Tarihi:2025 yılı
5. Ulu, Memnune Sena, and Şeref Yüksel. "İnsülin direnci." *Kocatepe Tıp Dergisi* 16.3 (2015): 238-243.
6. Alkaç, Ç., Akbaş, F., Alkaç, B., & Hanife, U. A. (2014). Obesity and thyroid functions. [Obezitede Tiroid Fonksiyonları] *JAREM. Journal of Academic Research in Medicine*, 4(2), 74-76. doi:<https://doi.org/10.5152/jarem.2014.466>
7. Clément K et al: Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 8(12):960-70, 2020
8. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-1154.
9. Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 100-5. [CrossRef]
10. Knudsen 10. N, Laurberg P, Rasmussen LB. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4019-24. [CrossRef] Jee-Young Oh, Yeon-Ah Sung, H
11. SARI, Işılal KALAN, Şeyma YAVUZ, and Serkan CEYLAN. "Effects of Obesity on the Thyroid Hormone Levels: Retrospective Cross-Sectional Study." *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine* 8.1 (2023): 1-7.
12. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Ötiroid obez kadınlarda tiroid fonksiyonunun vücut kitle indeksi, leptin, insülin duyarlılığı

- ve adiponektin ile ilişkisi. Klinik Endokrinol (Oxf). 2005 Nisan; 62(4):487-91. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02247.x. PMID: 15807881.
13. Mele C, Mai S, Cena T, Pagano L, Scacchi M, Biondi B, Aimaretti G, Marzullo P. Obezitesi olan ötiroid hastalarının geniş bir kohortunda farklı BMI aralıklarında TSH ve fT4 seviyelerinin paterni. Ön Endokrinol (Lozan). 2022 Ekim 13;13:1029376. doi: 10.3389/fendo.2022.1029376. PMID: 36313780; PMCID: PMC9606412.
14. Malik S, Rehman S, Naz F, Rehman N, Syed Z. Exploring The Link Between Obesity And Hypothyroidism. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2023 Oct-Dec;35(4):608-611. doi: 10.55519/JAMC-04-12226. PMID: 38406945.
15. Bambini F, Gatta E, D'Alessio R, Dondi F, Pignata G, Pirola I, Bertagna F, Cappelli C. Obez hastalarda tiroid hastalığı ve otoimmünite: anlatısal bir inceleme. Endokrynol Pol. 2023; 74(6). doi: 10.5603/bölüm.96255. Epub 2023 Kasım. PMID: 37994585.
16. Trapp CM et al: Setmelanotide: a promising advancement for pediatric patients with rare forms of genetic obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 30(2):136-40, 2023
17. Haqq AM et al: Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period. Lancet Diabetes Endocrinol. 10(12):859-68, 2022
18. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıklar Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2025 senesinde yayınlanmış Erişim Tarihi:2025 yılı
19. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, Salvador J, Santini F, Toplak H, Dekkers OM. Avrupa Endokrinoloji Derneği Klinik Uygulama Kılavuzu: Obezitede endokrin çalışması. Eur J Endocrinol. 2020 Ocak; 182(1):G1-G32. doi: 10.1530/EJE-19-0893. PMID: 31855556.
20. Gajda SN, Kuryłowicz A, Żach M, Bednarczuk T, Wyleźoł M. Obez hastalarda tiroid bozukluklarının tanı ve tedavisi - ne biliyoruz? Endokrynol Pol. 2019; 70(3):271-276. doi: 10.5603/EP.a2018.0089. PMID: 31290558.
20. Ríos-Prego M, Aníbarro L, Sánchez-Sobrino P. Tiroid fonksiyon bozukluğu ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki: çok belirgin olmayan bir paradigma. Int J Gen Med.

2019 Ağustos 23;12:299-304. doi: 10.2147/IJGM. S206983. PMID: 31692525; PMCID: PMC6711558.

21. Altunoğlu, Esmâ, et al. "Obezite ve tiroid fonksiyonları." *İstanbul Tıp Dergisi* 1 (2009): 24-5.

22. Ekinci, F., Merder-coşkun, D., Tuncel, B., Atila, D., vd. (2018). Yetişkinlerde obezite ve tiroid fonksiyonu arasındaki ilişki. *Marmara Tıp Dergisi*, 31(2), 76-80.

23. Sarı R, Balcı MK, Altunbaş H, Karayalçın Ü. Obez kadınlarda vücut ağırlığı ve kilo kaybının tiroid hacmi ve fonksiyonu üzerine etkisi. *Klinik Endokrinol (Oxf)*. 2003 Ağustos; 59(2):258-62. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01836.x. PMID: 12864805.

24. Bastemir M, Akın F, Alkis E, Kaptanoğlu B. Obezite, tiroid fonksiyonundan bağımsız olarak artmış serum TSH düzeyi ile ilişkilidir. *İsviçre Med Wkly*. 2007 28 Temmuz; 137(29-30):431-4. doi: 10.4414/smw.2007.11774. PMID: 17705106.

25. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Amerika Birleşik Devletleri popülasyonunda serum TSH, T (4) ve tiroid antikorları (1988 - 1994): Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES III). *J Clin Endokrinol Metab*. 2002 Şubat; 87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182. PMID: 11836274.

26. Savaş HB, Gültekin F. İnsülin Direnci ve Klinik Önemi. *Med J SDU*. 2017;24(3):116-25.

27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Hain DF, Turner RC. Homeostaz modeli değerlendirmesi: insanda açlık plazma glukozu ve insülin konsantrasyonlarından insülin direnci ve beta hücre fonksiyonu. 1985 Temmuz; 28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883. PMID: 3899825.

28. Rochon C, Tauveron I, Dejax C ve ark. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci* 104: 7 15, 2003.

29. Cohort A.A, Kazemiana E, Gharibzadeha S ve ark. Article association between thyroid hormones thyroid antibodies and insulinresistance in euthyroid individuals-a population based cohort iran received. *Elsevier Masson SAS Diabetes and Metabolism*: 2015.

30. Shin J.A, Mo E.Y, Kim E.S ve ark. Association between lower normal free thyroxine concentrations and obesity phenotype in healthy euthyroid subjects. *Int J Endocrinol* 104318: 2015.
31. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Obezlerde yağ dokusu ve insülin direnci. *Biyomed Eczacı*. 2021 Mayıs;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315. Epub 2021 6 Şubat. PMID: 33561645.
32. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Aug;22(4):277-82. doi: 10.1097/MED.000000000000170. PMID: 26087341.
33. Mody SK et al: Obesity and contraception. *Clin Obstet Gynecol*. 57(3):501-7, 2014
34. Şişman, M. (2018). Tiroid Bozuklukları İle İnsülin Direnci Arasındaki İlişki. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 10(6), 13-17.
35. Pressley H et al: Setmelanotide: a novel targeted treatment for monogenic obesity. *J Pharm Technol*. 38(6):368-73, 2022
36. Hafida S et al: Physiology of the weight-reduced state and its impact on weight regain. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 51(4):795-815, 2022
37. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(3-4):396-405.
38. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2003;13(8):803-810.
39. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4930-4937.
40. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Pyrżak B. Thyroid Function in Obese Children and Adolescents and Its Association with Anthropometric and Metabolic Parameters. *Adv Exp Med Biol*. 2016;912:33-41.
41. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res*. 2008;70(1):51-57.

42. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, Pyrżak B. Thyroid Function in Obese Children and Adolescents and Its Association with Anthropometric and Metabolic Parameters. *Adv Exp Med Biol.* 2016;912:33-41.
43. Zhang J, Jiang R, Li L, Li P, Li X, Wang Z, et al. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:289503.
44. Kotwal A., Cortes T., Genere N., et. al.: Tiroid disfonksiyonu ve serum lipidlerinin tedavisi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *J Klinik Endokrinol Metab* 2020; sayfa 105.
45. Tian L, Song Y, Xing M, Zhang W, Ning G, Li X, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine 64 monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology.* 2010;52(4):1401 1409.
46. Shin DJ, Osborne TF. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2 (SREBP-2). *J Biol Chem.* 2003;278(36):34114-34118.
47. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P.: Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev* 2019; 40: pp. 789-824.
48. Amouzegar A, Kazemian E, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, Azizi F. Ötiroid bireylerde tiroid hormonları, tiroid antikorları ve insülin direnci arasındaki ilişki: Popölasyona dayalı bir kohort. *Diyabet Metab.* 2015 Aralık; 41(6):480-8. doi: 10.1016/j.diabet.2015.04.004. Epub 2015 Haziran 3. PMID: 26049821.
49. Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabrò P, Perrone L, Del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:8.
50. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, Yoriko SU, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Hashimoto tiroiditi olan tedavi edilmemiş hastalarda lipid profilleri ve tiroksin tedavisinin Hashimoto tiroiditi ile subklinik hipotiroidizm üzerindeki etkileri. *Endokrin J.* 2010; 57(3):253-8. doi: 10.1507/endocrj.k09e-315. Epub 2009 22 Aralık. PMID: 20032565.

51. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y (2006) Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromso study. *J Intern Med* 260: 53-61.
52. Rotondi M, Leporati P, Rizza MI, Clerici A, Groppelli G, Pallavicini C, La Manna A, Fonte R, Magri F, Biondi B, Chiovato L. Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile. *Endocrine* 201
52. Rotondi M, Leporati P, Rizza MI, Clerici A, Groppelli G, Pallavicini C, La Manna A, Fonte R, Magri F, Biondi B, Chiovato L. Raised serum TSH in morbid-obese and non-obese patients: effect on the circulating lipid profile. *Endocrine* 2013
53. Aeberli I, Jung A, Murer SB, Wildhaber J, Wildhaber-Brooks J, Knöpfli BH, et al. During rapid weight loss in obese children, reductions in TSH predict improvements in insulin sensitivity independent of changes in body weight or fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5412-5418.
54. Özsenel, Ekmel Burak, et al. "Obez ve Normal Kilolu Hipotiroidi Hastalarının Beden Kitle İndeksi ve Lipid Degerlerinin Karsilastirilmesi/Comparison of body mass index and lipid levels between obese and normal weighted hypothyroid patients." *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 49.2 (2015): 131.
55. Karakurt, Feridun, et al. "Tiroid fonksiyonları obezite için bir risk faktörü müdür?." *Yeni Tıp Dergisi* 26.1 (2009): 27-30.
56. Sert A, Pirgon O, Aypar E, Yılmaz H, Odabas D. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for the development of cardiovascular disease in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1166-1174.
57. Subklinik hipotiroidizm ve kan lipid profili arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi: güvenilir mi değil mi? *Lipit. Sağlık. Dis.* 2022; 21(1):137. doi: 10.1186/s12944-022-01749-0
58. J. Liu ve ark. Subklinik hipotiroidizm ve iyi eşleşen kontroller arasında lipid profilinin değiştirilmesi: bir meta-analiz. *Öğr. Metab. Arş.* (2023). 10.1055/A-2081-4599

59. Subklinik hipotiroidizm ve kan lipid profili arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi: güvenilir mi değil mi? *Lipit. Sağlık. Dis.* 2022; 21(1):137. doi: 10.1186/s12944-022-01749-0
60. Treister-Goltzman Y, Yarza S, Peleg R. Hafif subklinik hipotiroidizmde lipid profili: sistematik inceleme ve meta-analiz. *Minerva. Endokrinol.* 2021; 46(4):428–440. doi: 10.23736/S2724-6507.20.03197-1.
61. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. Primer ve sekonder hipotiroidizmi olan hastalarda hiperlipidemi. *Mayo Clin Proc.* 1993 Eylül; 68(9):860-6. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60694-6. PMID: 8371604.
62. Teixeira Pde F, et al. Farklı derecelerde hipotiroidizmde lipid profili ve hafif tiroid yetmezliğinde levotiroksin replasmanının etkileri. *Çev. Arş.* 2008; 151(4):224–231. doi: 10.1016/j.trsl.2007.12.006.
63. Khatri P, Neupane A, Banjade A, Sapkota S, Kharel S, Chhetri A, Sharma D, Subedi SN, Chhetri P. Batı Nepal'in Üçüncü Basamak Bakım Merkezinde Yeni Teşhis Edilen Primer Hipotiroidizmde Lipid Profili Anormallikleri: Tanımlayıcı Bir Kesitsel Çalışma. *JNMA J Nepal Med Doç.* 2021 Ağustos 12; 59(240):783-786. doi: 10.31729/jnma.6809. PMID: 34508474; PMCID: PMC9107851.
64. Barbesino G: Drugs affecting thyroid function. *Thyroid.* 20(7):763-70, 2010
65. Haugen BR: Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 23(6):793-800, 2009
66. Bartalena L et al: 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J.* 7(2):55-66, 2018
67. Nogueira E et al: Immunotherapy-induced endocrinopathies: assessment, management and monitoring. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 10:2042018819896182, 2019
68. Muller I et al: 2019 European Thyroid Association guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Eur Thyroid J.* 8(4):173-85, 2019
69. Bednarczuk T et al: 2021 European Thyroid Association guidelines for the management of iodine-based contrast media-induced thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J.* 10(4):269-84, 2021

70. De Groot L et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(8):2543-65, 2012
71. Persani L: Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(9):3068-78, 2012
72. Gaitonde DY et al: Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician.* 86(3):244-51, 2012
73. Ford G et al: Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 28(2):175-87, 2014
74. Hollowell JG et al: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 87(2):489-99, 2002
75. Chiovato L et al: Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 36(Suppl 2):47-58, 2019
76. Caturegli P et al: Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 13(4-5):391-7, 2014
77. Tomer Y et al: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev.* 24(5):694-717, 2003
78. Garber JR et al: Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 22(12):1200-35, 2012
79. Persani L et al: 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 7(5):225-37, 2018
80. Stephenson A et al: The thyroid stimulating hormone receptor mutation database update. *Thyroid.* ePub, 2020
81. Fatourehchi V: Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 84(1):65-71, 2009
82. Huwiler VV et al: Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Thyroid.* 34(3):295-313, 2024

83. Koulouri O et al: Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 27(6):745-62, 2013
84. National Institute for Health and Care Excellence: Thyroid Disease: Assessment and Management. NICE guideline NG145. NICE website. Published November 20, 2019. Updated October 12, 2023. Accessed February 2, 2025.
85. Mintziori G et al: EMAS position statement: Thyroid disease and menopause. *Maturitas.* 185:107991, 2024
86. Huber G et al: Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(7):3221-6, 2002
87. Rose SR et al: Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics.* 151(1):e2022060419, 2023
88. Lee RH et al: Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 200(3):260.e1-6, 2009
89. Supakul N et al: Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 199(3):W360-6, 2012
90. Roberts CG et al: Hypothyroidism. *Lancet.* 363(9411):793-803, 2004
91. Burch HB et al: A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(6):2077-85, 2014
92. Stott DJ et al: Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 376(26):2534-44, 2017
93. Ruge JB et al: Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 162(1):35-45, 2015
94. Bekkering GE et al: Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 365:l2006, 2019
95. Azim S et al: Subclinical hypothyroidism: when to treat. *Cleve Clin J Med.* 86(2):101-10, 2019
96. Jonklaas J et al: Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 24(12):1670-751, 2014

97. Grozinsky-Glasberg S et al: Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(7):2592-9, 2006
98. Wiersinga WM et al: 2012 ETA guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 1(2):55-71, 2012
99. McAninch EA et al: The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 164(1):50-6, 2016
100. Ahluwalia R et al: Use of liothyronine (T3) in hypothyroidism: Joint British Thyroid Association/Society for Endocrinology consensus statement. *Clin Endocrinol (Oxf).* 99(2):206-16, 2023
101. Jonklaas J et al: Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Eur Thyroid J.* 10(1):10-38, 2021
102. Yi W et al: Heart failure and stroke risks in users of liothyronine with or without levothyroxine compared with levothyroxine alone: a propensity score-matched analysis. *Thyroid.* 32(7):764-71, 2022
103. Karmisholt J et al: Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(1):E99-103, 2011
104. Deyneli O et al: Effects of levothyroxine treatment on insulin sensitivity, endothelial function and risk factors of atherosclerosis in hypothyroid women. *Ann Endocrinol (Paris).* 75(4):220-6, 2014
105. Peppas M et al: Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids.* 2011:575840, 2011
106. Bai MF et al: Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol.* 64(6):496-500, 2014
107. Bai MF et al: Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol.* 64(6):496-500, 2014
108. Rosenbaum RL et al: Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age. *Ann Intern Med.* 96(1):53-5, 1982
109. Zhang Y et al: Age-specific thyrotropin references decrease over-diagnosis of hypothyroidism in elderly patients in iodine-excessive areas. *Clin Endocrinol (Oxf).* ePub, 2021

110. Allan GM et al: Subclinical hypothyroidism and TSH screening. *Can Fam Physician*. 66(3):188, 2020
111. Mooijaart SP et al: Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. 1-11:1977-86, 2019
112. Gencer B et al: The impact of levothyroxine on cardiac function in older adults with mild subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Am J Med*. ePub, 2020
113. Pearce SH et al: 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2(4):215-28, 2013
114. Alexander EK et al: 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. ePub, 2017
115. Casey B et al: Thyroid screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 211(4):351-3.e1, 2014
116. Stagnaro-Green A et al: Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 34(4):101320, 2019
117. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics: ACOG practice bulletin no. 223: thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 135(6):e261-74, 2020
118. Cigrovski Berković M et al: Hypothyroidism and pregnancy: still a controversial issue. *Gynecol Endocrinol*. 36(9):776-80, 2020
119. Rao M et al: Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 25(3):344-61, 2019
120. Yamamoto JM et al: Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 8(9):e022837, 2018
121. Liu X et al: Association of Maternal Mild Hypothyroidism in the First and Third Trimesters with Obstetric and Perinatal Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. ePub, 2024

122. Akhtar MA et al: Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 6(6):CD011009, 2019
123. Dhillon-Smith RK et al: The prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in women with history of miscarriage or subfertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 105(8):2667–77, 2020
124. Donovan L et al: Committee opinion no. 407: thyroid disease and infertility. *J Obstet Gynaecol Can.* 42(10):1279-82, 2020
125. Persani L et al: 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 7(5):225-37, 2018
126. Haugen BR et al: 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 26(1):1-133, 2016
127. Diessl S et al: Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 76(4):586-92, 2012
128. Biondi B et al: Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 20(2):135-46, 2010
129. Bourcier S et al: Critically ill severe hypothyroidism: a retrospective multicenter cohort study. *Ann Intensive Care.* 13(1):15, 2023
130. Chen DH et al: Clinical Features and Outcomes of Myxedema Coma in Patients Hospitalized for Hypothyroidism: Analysis of the United States National Inpatient Sample. *Thyroid.* 34(4):419-28, 2024
131. Abalovich M et al: Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 12(1):63-8, 2002
132. Burgos N et al: Clinical outcomes after discontinuation of thyroid hormone replacement: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 31(5):740-51, 2021
133. Ettleson MD et al: The association between hypothyroidism and cognitive function change in women across the menopause transition: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Thyroid.* ePub, 2024

134. Thvilum M et al: A review of the evidence for and against increased mortality in hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 8(7):417-24, 2012
135. Flynn RW et al: Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(6):2159-64, 2006
136. Evron JM et al: Association of thyroid hormone treatment intensity with cardiovascular mortality among US veterans. *JAMA Netw Open.* 5(5):e2211863, 2022
137. Dubbs SB et al: Hypothyroidism: causes, killers, and life-saving treatments. *Emerg Med Clin North Am.* 32(2):303-17, 2014
138. Birtwhistle R et al: Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care. *CMAJ.* 191(46):E1274-80, 2019
139. van Trotsenburg P et al: Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European Reference Network Initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid.* 31(3):387-419, 2021
140. Weetman AP: Hypothyroidism: screening and subclinical disease. *BMJ.* 314(7088):1175-8, 1997
141. Léger J et al: European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(2):363-84, 2014
142. Utiger RD: Iodine nutrition--more is better. *N Engl J Med.* 354(26):2819-21, 2006
143. CDC: Defining Adult Overweight and Obesity. CDC website. Reviewed June 3, 2022. Accessed February 15, 2024. <https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html>
144. WHO Expert Consultation: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 363(9403):157-63, 2004
145. Ross R et al: Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 16(3):177-89, 2020
146. Neeland IJ et al: Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation.* 137(13):1391-406, 2018
147. Fu J et al: Apple or pear: size and shape matter. *Cell Metab.* 21(4):507-8, 2015

148. Thaker VV: Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev.* 28(2):379-405, 2017
149. Wharton S et al: Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 192(31):E875-91, 2020
150. Acosta A et al: White paper AGA: POWER--Practice Guide on Obesity and Weight Management, Education, and Resources. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 15(5):631-49.e10, 2017
151. van der Valk ES et al: A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev.* 20(6):795-804, 2019
152. Yuen MMA: Health complications of obesity: 224 obesity-associated comorbidities from a mechanistic perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 52(2):363-80, 2023
153. Garvey WT et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 22(suppl 3):1-203, 2016
154. Ma WY et al: Measurement of waist circumference: midabdominal or iliac crest? *Diabetes Care.* 36(6):1660-6, 2013
155. Huvenne H et al: Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obes Facts.* 9(3):158-73, 2016
156. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Overweight and Obesity Statistics. NIDDK website. Updated September 2021. Accessed February 15, 2024. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity>
157. Hales CM et al: Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief.* 1-8, 2020
158. Ogden CL et al: Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief.* 1-8, 2015
159. Safaei M et al: A systematic literature review on obesity: understanding the causes and consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 136:104754, 2021
160. Garvey WT et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for

medical care of patients with obesity: executive summary. *Endocr Pract.* 22(7):842-84, 2016

161. Jensen MD et al: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 63(25, pt B):2985-3023, 2014

162. Karam G et al: Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 380:e072003, 2023

163. Johnston BC et al: Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 312(9):923-33, 2014

164. Petridou A et al: Exercise in the management of obesity. *Metabolism.* 92:163-9, 2019

165. Wadden TA et al: Behavioral treatment of obesity in patients encountered in primary care settings: a systematic review. *JAMA.* 312(17):1779-91, 2014

166. Olateju IV et al: Role of behavioral interventions in the management of obesity. *Cureus.* 13(9):e18080, 2021

167. Mauer Y et al: Antiobesity drug therapy: an individualized and comprehensive approach. *Cleve Clin J Med.* 88(8):440-8, 2021

168. Apovian CM et al: Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(2):342-62, 2015. Published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab.* 100(5):2135-6, 2015

169. FDA: Drug Safety and Availability: FDA Requests the Withdrawal of the Weight-Loss Drug Belviq, Belviq XR (Lorcaserin) From the Market: Potential Risk of Cancer Outweighs the Benefits. FDA website. Published February 13, 2020. Accessed February 15, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-weight-loss-drug-belviq-belviq-xr-lorcaserin-market>

170. Pilitsi E et al: Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism.* 92:170-92, 2019

171. Saunders KH et al: Obesity pharmacotherapy. *Med Clin North Am.* 102(1):135-48, 2018
172. Jastreboff AM et al: Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 387(3):205-16, 2022
173. Pi-Sunyer X et al: A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 373(1):11-22, 2015
174. Rubino DM et al: Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA.* 327(2):138-50, 2022
175. Wilding JPH et al: Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 384(11):989-1002, 2021
176. Wadden TA et al: Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 37(11):1443-51, 2013
177. Wirth A: Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: the XXL--Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab.* 7(1):21-7, 2005
178. Toplak H et al: X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab.* 7(6):699-708, 2005
179. Cercato C et al: A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of diethylpropion in the treatment of obese subjects. *Int J Obes (Lond).* 33(8):857-65, 2009
180. Lewis KH et al: Safety and effectiveness of longer-term phentermine use: clinical outcomes from an electronic health record cohort. *Obesity (Silver Spring).* 27(4):591-602, 2019
181. Yanovski SZ et al: Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity. *JAMA.* 313(12):1213-4, 2015
182. Gadde KM et al: Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 377(9774):1341-52, 2011

183. Apovian CM et al: A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring). 21(5):935-43, 2013
184. Wadden TA et al: Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* (Silver Spring). 19(1):110-20, 2011
185. Greenway FL et al: Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 376(9741):595-605, 2010
186. Allison DB et al: Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity* (Silver Spring). 20(2):330-42, 2012
187. Ibrahim Mohamed BK et al: Endoscopic bariatric therapies: current status and future perspectives. *JSLs*. 26(1):e2021.00066, 2022
189. Mechanick JI et al: Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures--2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis*. 16(2):175-247, 2020
190. Eisenberg D et al: 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): indications for metabolic and bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 18(12):1345-56, 2022
191. Smith BR et al: Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery. *Med Clin North Am*. 95(5):1009-30, 2011
192. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Consortium et al: Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*. 361(5):445-54, 2009
193. Arterburn DE et al: Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA*. 324(9):879-87, 2020

194. Marso SP et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* ePub, 2016
195. Davies MJ et al: Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 20(3):734-9, 2018
196. Powell-Wiley TM et al: Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 143(21):e984-1010, 2021
197. Hall ME et al: Weight-loss strategies for prevention and treatment of hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 78(5):e38-50, 2021
198. Samson SL et al: American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm--2023 update. *Endocr Pract.* 29(5):305-40, 2023
199. American Diabetes Association Professional Practice Committee: 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 47(Suppl 1):S145-57, 2024
200. Denison FC et al; for the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Care of Women With Obesity in Pregnancy. RCOG Green-top Guideline No. 72. RCOG website. Published November 22, 2018. Accessed February 15, 2024. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg72/>