

T.C.

**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YENİ TANI DİYABETLİ VE PREDİYABETLİ
HASTALARDA TİROİD VOLÜMÜ
VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ömer KIZIL

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ

ERZİNCAN

2020

ONAY

“Yeni Tanı Diyabetli ve Prediyabetli Hastalarda Tiroid Volümü ve Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki İlişki” isimli çalışmanın İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulu’nun “13.02.2018” Tarih “01” sayılı oturumunun “01” sayılı kararı ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun “26.06.2018” tarih “25” sayılı oturumunun “25/16” sayılı kararı ile Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ denetiminde Araş. Gör. Dr. Ömer KIZIL tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Diabetes Mellitus	3
2.2 Prediyabet.....	14
2.3 İnsülin Hormonu ve İnsülin Direnci	15
2.4 Tiroid Bezinin Genel Özellikleri ve Tiroid Hormonları.....	17
2.5 Tiroid Bezinin Volümü ve Volümünü Etkileyen Faktörler.....	19
2.6 Karotis İntima Media Kalınlığı.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR	51

ÖZET

YENİ TANI DİYABETLİ VE PREDİYABETLİ HASTALARDA TİROİD VOLÜMÜ VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Diabetes mellitus, temel patofizyolojisinin hiperglisemi olduğu, insülin salgılanması ve/veya etkisinde yetersizlik sonucunda meydana gelen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk ile karakterize olan, sık görülen bir endokrin hastalıktır.

Diyabette artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski olduğundan, diyabet riski olan kişilerin erkenden teşhis ve tedavisi, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir. Karotis intima media kalınlığı koroner arterlerdeki aterosklerozun dolaylı bir göstergesi olduğu için son yıllarda yapılan çalışmalar bu yönde yoğunlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda insulin direncinin tiroid volumünü artırıcı etki yaptığı gösterilmiştir. İnsülin, IGF-1 bağımlı mekanizmalar üzerinden tiroisit çoğalmasıyla tiroid bezinde morfolojik değişikliklere neden olur. Diyabetli hastalarda tiroid volümünün ve karotis intima media kalınlığının sağlıklı bireylere göre artmış olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada yeni tanı diyabetli ve prediyabetli hastalarda karotis intima media kalınlığı ve tiroid volümü arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, bilinen diabetes mellitus ve tiroid hastalığı olmayan hastalarda prediyabet ve diyabet araştırıldı. Yeni tanı diyabetli, prediyabetli ve kontrol olmak üzere üç grup oluşturuldu. Çalışmaya 36 erkek 35 kadın yeni tanı diyabetli hasta, 36 erkek 35 kadın prediyabetli hasta, 36 erkek 35 kadın kontrol grubu olmak üzere 213 kişi alındı.

Çalışmaya katılan hasta gruplarında kardiyovasküler risk parametreleri/belirteçlerini içeren bel kalça oranı, serum ürik asit düzeyi, açlık kan glukozu, açlık insülini, insülin direnci, karotis intima media kalınlığı, kan basıncı ve tiroid volümü gibi parametreler değerlendirildi. Diyabet ve prediyabet grubunda, kontrol grubuna göre HDL-kolesterol düzeyi daha düşük; ürik asit, total kolesterol, LDL-kolesterol değerleri daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamsızdı. Gruplar arası karşılaştırmada; bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, sağ/sol ve total tiroid volümü, sağ/sol karotis intima media kalınlığı, açlık insülini ve insülin direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İnsülin direnci ile tiroid volümü ve karotis intima media kalınlığı arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulundu. Bu sonuçlara göre; aterosklerozun henüz diyabet gelişmeden önce hiperinsülinemi, insülin direnci ve prediyabet safhasındayken ortaya çıkıyor olabileceği sonucu çıkartılabilir.

Prediyabette tedaviye erkenden başlanması, hem diyabet gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi hem de aterosklerozu önleyerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkin bir yaklaşım olabilir. Ucuz, kolay ulaşılabilir ve noninvaziv olması nedeniyle karotis intima media kalınlığı ve tiroid volümü ölçümü diyabetli hastalarda kardiyovasküler risklerin belirlenmesinde yararlı olabilir. Bu konuda geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diyabet Öncesi Durum, İnsülin Direnci, Tiroid Bezi, Karotis İç-Orta Kalınlığı

ABSTRACT

RELATION BETWEEN THYROID VOLUME AND CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED DIABETES AND PREDIABETES

Diabetes mellitus, whose basic pathophysiology is hyperglycemia, is a common endocrine disease characterized with defect in carbohydrate, fat and protein metabolism due to insufficiency in insulin secretion or effect.

Since the risk for cardiovascular and cerebrovascular diseases increases in diabetes, early diagnosis and therapy in individuals with a risk for diabetes is crucial in decreasing mortality and morbidity. As carotis intima media thickness is an indirect marker of coronary artery atherosclerosis, recent studies have been focusing on this topic, showing that insulin resistance has a volume-increasing effect on the thyroid. Insulin causes morphological changes in the thyroid tissue by reproducing thyrocytes via IGF-1 dependent mechanisms. It has been shown that the thyroid volume and carotis intima media thickness was increased in diabetic patients compared to healthy individuals.

In this study, we aimed to compare the relation between carotis intima media thickness and thyroid volume in patients with newly diagnosed diabetes and prediabetes.

In our study, prediabetes and diabetes was analyzed in patients with known diabetes mellitus and no thyroid disease that applied to the internal medicine polyclinic at the Erzincan Binali Yildirim University Medical School Hospital. A total of three groups were established: newly diagnosed diabetes, prediabetes, and control group. 36 male and 35 female patients with newly diagnosed diabetes, 36

male and 35 female patients with prediabetes, and 36 male and 35 female patients for the control group (totally 213 patients) were included to the study.

Among patient groups included to the study, parameters including, waist/hip ratio (a ratio containing markers of cardiovascular risk parameters/markers), serum uric acid level, fasting glucose, fasting insulin, insulin resistance, carotis intima media thickness were evaluated. In the diabetes and prediabetes group, HDL-cholesterol levels were lower; uric acid, total cholesterol, LDL cholesterol values were higher compared to the control group. In the intergroup comparison, there was a statistically significant difference between waist circumference, waist/hip ratio, systolic and diastolic blood pressure, HbA1c, triglyceride, left/right and total thyroid volume, and fasting insulin and insulin resistance. There was a statistically significant relation between insulin resistance and thyroid volume and carotis intima media thickness. According to these results, it may be concluded that atherosclerosis may occur at the stage of hiperinsulinemia, insulin resistance and prediabetes, even before the development of diabetes.

Early therapy in prediabetes may be a effective approach in both preventing and postponing diabetes development, and decreasing cardiovascular morbidity and mortality rates. Measurement of carotis intima media thickness and thyroid volume could be useful in determining cardiovascular risks due to being inexpensive, accessible and noninvasive. Further large-scale studies are needed on this topic.

Keywords: Diabetes Mellitus, Prediabetic State, Insulin Resistance, Thyroid Gland, Carotis Intima-Media Thickness

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, temel patofizyolojisinin hiperglisemi olduğu, insülin salgılanması ve/veya etkisinde yetersizlik sonucu meydana gelen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk ile karakterize olan, sık görülen bir endokrin hastalıktır. İnsülin pankreasın beta hücrelerinden sentezlenir ve enerji düzenlenmesini kontrol eder. İnsülinin eksikliği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmayla sonuçlanır. Diabetes mellitusun uzun süre kontrolsüz olması çeşitli organlarda fonksiyon bozukluğuna ve yetersizliğe neden olur(1).

Diabetes mellitusta aterom plağının gelişmesi hızlı ve çok daha şiddetlidir. Diabetes mellitusta oluşan temel değişikliklerin sonucu olarak, kollajen gibi arter duvarı proteinlerinde dejenerasyon, glikozillenmiş plazma proteinlerinin artışına bağlı olarak intimada kalınlaşma ve media tabakasında hyalin değişiklikler meydana gelir. Makrofaj ve trombositlerin endotelde yapışmasını kolaylaştıran endotelial adhezyon artışı, nitrik oksit üretiminin azalması nedeniyle bozulmuş vazodilatasyon, ile birlikte bozulmuş hemostaz ve artmış geçirgenlik meydana gelir(2). Doppler ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı ölçülmesinin, aterosklerozun erken tanısında oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. İntima media kalınlığı erken aterosklerozdaki yapısal bozukluğun göstergesidir(3).

Yapılan çalışmalarda insulin direncinin tiroid volume üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İnsülin, IGF-1 bağımlı mekanizmalar üzerinden tiroisit çoğalmasına neden olur. Tiroid bezindeki morfolojik değişikliklerden IGF-1 sorumludur(4). Diyabetli hastalarda tiroid volümünün normal popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir(5).

Diyabetin erken dönemlerinde ortaya çıkan hiperinsülinemi ve insülin direnci sonucunda ortaya çıkan etkiler, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle insülin yüksekliği ve direnci ile koroner arter hastalığının dolaylı bir göstergesi olan karotis intima media kalınlığı ve tiroid volümü ilişkisini göstermeyi çalıştık.

Çalışmamızda yeni tanı diyabetli ve prediyabetli hastalarda karotis intima media kalınlığı ve tiroid volümü arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

Diabetes mellitus, insülin salınımında ve/veya etkisinde tam veya kısmi yetersizlik nedeni ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozuklukların olduğu, kronik metabolik bir hastalıktır(6). Tip 2 Diabetes Mellitus, insülin direncine bağlı hiperglisemi nedeniyle ortaya çıkan metabolik hastalık olarak tanımlanır(7). Tip 2 Diabetes Mellitus genellikle kronik olan, tedavi edilemeyip, ilerleyen ve yaşam boyu süren sistemik bir hastalıktır(8). Tip 2 Diabetes Mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, inme, kronik böbrek yetmezliği, periferik nöropati ve diyabetik cilt yaraları veya ülserleri başta olmak üzere bir çok komplikasyonu olan sistemik bir hastalıktır(9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Fedarasyonu'na göre diyabetli insanların sayısı 2017 yılında dünya çapında 451 milyon (18-99 yaş) olarak saptanmışken, 2045 yılına kadar diyabetli insanların sayısı 693 milyona yaklaşacağı beklenmektedir. Aynı çalışmada diyabetli insanların neredeyse yarısının (% 49,7) teşhis edilmediği tahmin ediliyor(10). Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus dünya genelindeki prevalansı giderek yükselmesine devam etmekle beraber sanayileşmenin yaygınlaşması, fiziksel aktivitenin azalması, obezitenin giderek artması gibi nedenlere bağlı olarak, Tip 2 Diabetes Mellitus prevalansındaki artış Tip 1 Diabetes Mellitus prevelansına göre belirgin seviyede daha hızlıdır(11). Türkiye'de diyabet prevalansının araştırıldığı en kapsamlı çalışma 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP) 'dir. Çalışma sonucunda, ülkemizde Tip 2 Diabetes Mellitus

prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6,7 olarak saptanmıştır(12).

2010 yılında yapılan TURDEP-II'nin sonuçlarına göre ise Türkiye'deki diabetes mellitus sıklığı yaklaşık iki katı kadar artarak %13,7'ye ulaşmıştır(13).

2.1.3. Patogenezi

Tip 2 Diabetes Mellitus gelişimindeki başlıca iki işlev bozukluğu glukozun hücre içine alınımında azalma ve insülin direncidir. Hücre içine glukozun alınımındaki azalma aynı zamanda insülin duyarlılığında azalmaya da büyük ölçüde yol açar (10-11). Kişinin yaşı, cinsi, ırkı, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersizi, kan basıncı, ailede diyabet hastalığı öyküsü, sigara kullanımı ve iskemik kalp hastalığı başta olmak üzere birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir(14). Bozulmuş glukoz toleransına sahip kişilerde açlık kan glukozu 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye kadar arttığında insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat yükselmektedir. Açlık kan glukozu 140 mg/dL'yi geçtiğinde beta hücreleri insülin salgılamasını artıramamakta bununla birlikte insülin salınımı yeterli düzeye yükselememektedir. Böylece glukozun karaciğerde yapımı artmaya başlamaktadır(15).

2.1.4. Diabetes mellitusun sınıflandırılması(16)

- Tip 1 Diabetes Mellitus (insülin yetersizliğine yol açan, β hücre tahribatı)
- Tip 2 Diabetes Mellitus (predominant olarak göreceli insülin yetersizlikli insülin direncinden predominant olarak insülin dirençli insülin salgı bozukluğuna kadar değişebilir)
- Diğer Spesifik Tipler
- Gestasyonal Diabetes Mellitus

Diabetes mellitusun büyük bölümünü Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus oluşturur. Tip 1 Diabetes Mellitus %5-10, Tip 2 Diabetes Mellitus diyabet vakalarının yaklaşık %90-95'ini temsil etmektedir(17).

2.1.5.Tanısı

Ağızda kuruluk, çok su içme, sık idrara çıkma, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma ile birlikte karıncalanma, yanma, idrar yolları ve genital enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk diabetes mellitusun başlıca klinik semptom ve bulgularıdır(16).

Kanda glukozu ölçmede venöz kanda glukoz oksidaz yöntemi kullanılır. Açlık kan glukozu ölçümü için hastanın en az 8 saat aç kalması gereklidir. Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımından bağımsız olarak günün herhangi bir saatinde plazmadan glukoz ölçülebilir. Oral glukoz tolerans testi yapılacak hastalarda ise 75 g oral glukoz alımı sonrası 2.saatte plazma glukozu ölçümü yapılabilir. Plazma glukoz ölçümüne göre karşılaştırıldığında tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 daha düşük saptanmaktadır. Hemogloblin A1C, tanı testi olarak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüldüğünde kullanılabilir(18).

Tablo:1.Diyabet tanısı için kriterler;

1*-Açlık kan glukozu ≥ 126 mg / dL (7.0 mmol / L). En az 8 saat boyunca kalori alımı olmamalıdır.
VEYA
2*-OGTT 2. saat kan glukozu ≥ 200 mg / dL (11.1 mmol / L). Test, WHO tarafından tarif edildiği gibi, suda çözünmüş 75 g susuz glikoz eşdeğeri içeren bir glikoz yükü kullanılarak yapılmalıdır.
VEYA
3*-Hemoglobin A1C ≥ 6.5 (48 mmol / mol). Test, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyonu Programı (NGSP) sertifikalı ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Denemeleri (DCCT) testine standartlaştırılmış bir yöntem kullanılarak bir laboratuvarında gerçekleştirilmelidir.
VEYA
4-Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada, ≥ 200 mg / dL (11.1 mmol / L) olan rastgele kan glukozu.

* Diyabet tanısını için aynı test örneğinden veya iki ayrı test örneğinden anormal iki test sonucu gerekir(16).

2.1.6. Hemoglobin A1c

Hemoglobin glikasyonu ile hemoglobinin α ve β zincirlerindeki valin-lizin proteinlerine enzimatik olmayan yolla glukozun eklenmesine denir. 2-3 aylık kan glukoz düzeylerini önemli ölçüde yansıtan Hemoglobin A1c, eritrosit ömrüne ve kandaki glukoz seviyesine büyük ölçüde bağlıdır(19).

Hemoglobin A1c testi, diyabetli tüm hastalara rutin olarak ilk değerlendirmede yapılması gerekirken aynı zamanda tedavinin takibi olarak düzenli aralıklar ile de yapılmalıdır. Yaklaşık olarak hastada her 3 ayda bir HbA1c ölçümü yapmak hastanın glisemik hedeflerine ulaşılp ulaşılmadığını belirlemede faydalı olmak ile birlikte HbA1c testinin sıklığı hastanın klinik özelliklerine ve kullanılan tedaviye bağlı olması gerekir. Hedefi iyice stabil glisemili olan bazı hastalar yılda sadece iki kez test yapılması yeterli iken, kan şekerleri düzensiz olan veya yakın kan şekeri takibi yapılmasını gerektiren hastalar (örneğin, hamile tip 1 kadınlar) her 3 ayda birden daha sık test edilebilmesi gerekmektedir(20).

Hemoglobin A1c ile ölçülen kan glukozunun tutarsız olduğu ısıpatlanan hastalar için klinisyenler hemoglobinopati vs hastalıkları düşünmelidir. Fruktozamin gibi başka kronik glisemi ölçümleri mevcuttur, ancak ortalama glukozu yansıtmaları ve prognostik önemi HbA1c kadar değerli olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanamamış(16).

Hemoglobin A1c % 7'nin altına düşmesi ile diyabetin mikrovasküler ve nöropatik komplikasyonlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, pek çok gebe değilse yetişkin için HbA1c hedefi <% 7'dir(16).

2.1.7. Tip 2 Diyabet Taraması

Ülkemizde diyabet prevelansı yüksek bir oranda görüldüğünden diyabetik tarama önem arz etmektedir. Taranacak hasta grubu 2019 TEMD klavuzu tarafından aşağıdaki şekilde belirlenmiştir;

1. 40 yaş üstü hastalarda 3 yılda bir açlık kan şekeri ile diyabet taranmalıdır.

2. Vücut Kitle İndeksi $>25 \text{ kg/m}^2$ olan ve aşağıdaki risk grubuna sahip asemptomatik bireyler daha genç yaşta ve daha sık olarak taranmalıdır.

- Yakın akrabasında diyabet bulunan bireyler.
- Yüksek diyabet prevalanslı topluma mensup kişiler.
- Dislipidemili (HDL $<35 \text{ mg/dl}$, Trigiserid $>250 \text{ mg/dl}$) hastalar.
- Hipertansif (KB $>140/90 \text{ mm/hg}$) bireyler.
- Koroner, periferik, serebral vasküler hastalığı bulunanlar.
- Sedanter yaşayan bireyler.
- Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç tedavisi alan hastalar.

3.Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı olanlara yılda bir tarama yapılmalı(18).

2.1.8.Komplikasyonları

Uzun süre ile seyreden hipergliseminin hastalarda görülen komplikasyonlar akut(metabolik) ve kronik(dejeneratif) komplikasyonlar olmak üzere iki ana grup altında sınırlandırılır:

1-Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

- a. Hipoglisemi
- b. Hiperozmolar non-ketotik koma
- c. Diyabetik ketoasidoz
- d. Laktik asidoz

2- Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar

a. Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

b. Mikrovasküler komplikasyonlar:

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati
- Diyabetik nefropati (17).

2.1.8.1.Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.8.1.1.Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetli hastalarda diyabetli olmayanlara göre 2-4 kat fazla görüldüğünden dolayı diyabetli hastada morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Makrovasküler değişikliklerin temelinde ateroskleroz yatar. Diyabetli hastalarda hiperglisemi ile birlikte seyreden hiperlipidemi, obezite ve hipertansiyon nedeni ile daha sık görülmekle birlikte daha hızlı progresyone olur(18).

Diyabetik hastalarda görülen ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıklar oluşmasının temel nedenidir. Kardiyovasküler olay geçirmiş ancak diyabeti bulunmayan hastalar ile kardiyovasküler hastalıklar olmayan diyabetik hastalarda kardiyovasküler olay ortaya çıkma riski eşdeğerdir(21). Framingham risk skorlaması, kişinin yaş, HDL, Total kolesterol, kan basıncı sigara kullanıp kullanmadığı ve diyabetli olup olmaması parametreleri

ile 10 yıllık kardiyovasküler hastalıklar riskini hesaplayan cinsiyete özel bir algoritmadır. Framingham Kalp Çalışması'nda da diyabeti olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkma ihtimalinin yüksek olduğu ortaya konulmuştur(22).

2.1.8.1.2. Serebrovasküler Hastalıklar

Diyabetlilerde iskemik inme riski artmaktadır. Bu nedenle diyabette serebrovasküler hastalık gelişimi görülür. Diyabetli hastalarda görülen hipertansiyon prevalansındaki artış ile iskemik iskemik serebrovasküler hastalık ilişkilidir(23).

2.1.8.1.3. Periferik Vasküler Hastalıklar

Diabetes mellituslu hastalarda periferik vasküler hastalık, hipergliseminin damarlarda nitrik oksit aracılı vazodilatasyonu bozması, ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumunu artması ve proenflamatuvar faktörlerde artış nedeniyle olur(24). Diyabet hastalarında yaygın görülen periferik arter hastalığı en sık diyabetik ayak kliniği ile kendini gösterir (25).

2.1.8.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.8.2.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, mikrovasküler düzeyde hiperglisemi nedeniyle oluşan mikroanjiopatidir. Kapillerdeki endotel hücre hasarına yanı sıra eritrosit ve trombosit agregasyonundaki artış damar tıkanıklığının sebebidir. Kapiller ve arteriyolar damar tıkanıklığı retinanın kanlanmamasına sonrasında retinadan anjiojenik faktörlerin salgılanmasına neden olur, böylece yeni damarlanmalar meydana gelir. Son olarak mikroanevrizmalar oluşur ve kan-retina bariyeri bozulur. Böylece retina-maküla ödemi gelişmektedir(26).

2.1.8.2.2.Diyabetik Nefropati

Diabetes mellitus tanılı hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan diyabetik nefropati için artık diyabetik böbrek hastalığı olarak tarif edilmektedir. Sabah ilk idrar örneğinden alınan albumin/kreatinin oranı ve serum kreatinin düzeyi ölçülerek GFR hesaplanması yapılır. Üç aylık takipte GFR ≤ 60 ml/dk veya albumin/kreatinin yüksekliği diyabetik nefropati tanısını koydurur. Hastanın hipertansiyonu ve mikroalbuminüri yoksa (albumin/ kreatinin <30 mg/g ise) korunma amacı ile ACE-İ veya ARB verilmezken albumin/kreatinin oranı yüksek ise (30-299 mg/g), hastada hipertansiyon olmasa da kronik böbrek hastalığının ilerlemesini geciktirmek için ACE-İ veya ARB verilebilir. Albumin/kreatinin oranı ≥ 300 mg/g ise ACE-İ veya ARB verilmelidir(18).

2.1.8.2.3.Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemini etkiler. Diyabetik periferik nöropati diyabet hastalarının yaklaşık yarısını etkileyen yaşam kalitesinde bozulmaya neden olan diyabetin nörolojik komplikasyonudur(27).

2.1.9. Tedavisi

2.1.9.1.Eğitim

Diyabetli bir hasta yönetiminde en önemli olan ve öncelik verilmesi gereken basamak hastanın yeterli eğitilmesidir. Hastaların diyabetin ne anlama geldiğini, ilaç tedavisinin nasıl uygulanacağını, kan şekeri takiplerini yeterli düzeyde yapabilmeyi, komplikasyonları önlemek için ne yapması gerektiğini, bu süreçte karşılaşılabileceği zorlukları ve stres etmenlerini en iyi şekilde anlamalarını gerekir. Eğitimin en temel

nedeni hastanın diyabete uyumunu sağlamak, metabolik ve biyokimyasal kontrolü sağlamak, kan basıncını normal aralıklar içinde tutmak ve bu değerlerde korumak, ideal vücut kitle indeksine ulaşmak ve hasta için sağlıklı bir egzersiz programı oluşturmak olmalıdır(28).

2.1.9.2.Yaşam Tarzı Değişikliği (beslenme, fiziksel aktivite)

Diyabet hastaların ilk tedavisi yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Yaşam tarzı düzenlemesi beslenme ve fiziksel aktiviteyi içerir. Hastalar ilk tanı anından itibaren beslenmesi düzenlenmelidir. Diyabetli bir hasta tanısı konulunca diyetisyene yönlendirilmelidir. Hastanın tartı durumunun takibi, obezite, enerji dengesi, besin öğelerinin ideal şekilde ayarlanmalı, beslenme şablonu oluşturulmalı ve hastanın uygulayabileceği şekilde hastaya sunulmalıdır(29). Erişkin diyabetli bir hasta, 48 saatten fazla ara verilmeyecek şekilde, haftada en az 3 gün ve aynı zamanda toplam 150 dakika olacak şekilde, orta yoğunlukta (maksimum kalp hızının %60-75'i, yaşlılarda %50-70'i kadar) egzersiz yapmaları önerilmektedir(18).

2.1.9.3.Farmakolojik tedavi

A-Oral Antidiyabetik Tedavisi

Oral antidiyabetik ilaçlar, tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine ek olarak önerilmektedir. Ülkemizde insülin salgılatıcılar (sekretolog), insülin duyarlılaştırıcılar (sensitizer) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetikler (inkretin-bazlı), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ; glukoretikler; gliflozinler) olarak beş grup antihiperглиsemik ilaç bulunmaktadır(18). Metformin tedavi ilk seçenektir. Günümüzde özellikle obez Tip 2 Diabetes Mellitus'lu hastalarda tedavide ilk seçenek olarak yerini korumaktadır(30).

B-İnsülin tedavisi

İnsülinler etki profillerine göre kısa/hızlı etkililer, orta etkililer ve uzun etkililer olmak üzere 3 ana gruba ayrılır. Hastaların insülin tedavisi prandiyal(kısa/hızlı etkili) ve bazal(orta/uzun etkili) insülin gereksinimine göre düzenlenir. Sadece bazal tedaviyle yeterli glisemik kontrol sağlanamayan ve bazal-bolus tedavisine uyum sıkıntısı çeken hastaların kullanımı için kısa/hızlı ve orta/uzun etkili insülinlerin çeşitli kombinasyonları kullanılabilir(18).

Kısa/hızlı etkili insan insülini: Regüler insan insülini çinkoya bağlanmış şekilde kristal bir yapıdadır. Subkutan enjeksiyonu yapılması sonrasında 15-30 dk. içinde etki göstermeye başlar, 1-3 saatte pik yapar ve etkisi 5-7 saatte etkisi sonlanmaktadır(31).

Uzun Etkili İnsülin Analogları: Başlıca İnsulin glarjin ve insülin detemirdir. NPH insülinine göre daha uzun etkili ve aynı zamanda pik oluşturmayan insülinlerdir. Hastaya yirmi dört saat süren bazal insülin düzeyi sağlamaktadırlar (32).

Orta Etkili Nötral Protamin Hagedorn (NPH): Subkutan enjeksiyonu takiben 1-4 saatte etkisi başlamakta, 4-10 saat içerisinde pik yapmakta ve 10-18 saatte etkisi sonlanmaktadır(33).

Hazır karışım insülinler, hem bazal hem de prandiyal insülinleri yapısında bulundurmaktadır. Hazır karışım bifazik insan insülinleri yapılarında %30 regüler ve %70 NPH içermektedir(34).

2.2.Prediyabet

Tanımı

Daha önce 'sınırdaki diyabet' ya da 'latent diyabet' diye tanımlanan 'bozulmuş glukoz toleransı' ve 'bozulmuş açlık glukozu' artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Prediyabet Tip 2 Diabetes Mellitus' un tedavi edilebilir bir ön habercisi olarak değerlendirilebilir(18).

Tanısı

Tablo:2.Amerikan Diyabet Derneği 2019 klavuzuna aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı prediyabet olarak kabul edilir(16).

1-Bozulmuş Açlık Glukozu: 100–125 mg / dl (5,6–6,9 mmol / l)
2-Bozulmuş Glukoz Toleransı: 75 g OGTT 140-199 mg / dl (7.8-11.0 mmol / l) 2 saat. plazma glukoz
3- Hemoglobin A1c; 5.7–6.4

Prediyabetli Hasta Yönetimi

Prediyabetli hastalarda vücut ağırlığının yaklaşık % 7'sinin kaybını hedefleyen beslenme ve fiziksel aktivite programları belirlenmelidir. Fiziksel aktivitenin haftada en az 150 dakikaya çıkarılmasını hedefleyen etkili ve sürekli bir destek programı hastaların egzersiz programında yer almalıdır. Tip 2 Diabetes Mellitus'un önlenmesi için metformin tedavisi, özellikle yaşam tarzı müdahalelerine rağmen hipergliseminin (örn. Hemoglobin A1c ≥ 6) ilerlemesini sergilerse (örneğin,

Hemoglobin A1c ≥ 6), diyabet geliştirme riski en yüksek olanlarda düşünülebilir. Her yıl prediyabetli hastalarda diyabet gelişimi için izlem yapılmalıdır(19).

2.3.İnsülin Hormonu ve İnsülin Direnci

2.3.1.İnsülin Hormonu

Vücutta pankreas β hücrelerinde bulunan preproinsülin proteolitik aktivite ile proinsüline dönüşür. Proinsülininden olgun insülin ve c-peptid meydana gelir. Olgun insülin ve c-peptid birlikte depolanır ve birlikte salınırlar. C-peptid eksojen veya endojen kaynaklı insülini saptamak için plazmada ölçülür. Pulsatil sekresyonu vardır. Her 10 dakikada bir küçük salınımlar ile birlikte 80-150 dakikada bir büyük salınımlar da mevcuttur. İnsülin tirozin kinazı aktive ederek İntraselüler sinyal moleküllerde fosforilasyon ve defosforilasyona neden olur. Böylece insülin metabolik ve mitogenik etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar(35).

İnsülin sinyal sisteminde 3 ligand bulunur. Bunlar insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2)dir. IGF-1 reseptörleri antiapoptotik, mitojenik ve transformasyona neden olurken insülin reseptörü insülinin anabolik etkilerinden sorumludur(36).

2.3.2.İnsülin Direnci

İnsüline karşı bozulmuş biyolojik yanıtı insülin direnci denir. İnsülin direnci puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite gibi fizyolojik nedenlere bağlı olabilmekle birlikte Tip 2 Diabetes Mellitus, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, overyal disfonksiyon, dislipidemi gibi metabolik hastalıklara ve ilaç alımlarına (kortikosteroid, oral kontraseptifler,

diüretikler) da bağlı olabilmektedir. Endojen insülin direnci, normal veya artmış kan glukoz düzeyi ile ilişkili artmış insülin konsantrasyonunu ifade etmektedir(37).

İnsülin direnci prereseptör, reseptör ve postreseptör düzeyinde olmak üzere insülin direnci patofizyolojisi 3 düzeyde incelenir.

Prereseptör düzeyinde insülin direnci; insülin geninde meydana gelen mutasyonlar sonrası anormal insülin molekülleri oluşur ya da anormal β hücre salgı ürünleri meydana gelir(38). Reseptör düzeyinde insülin direnci; Reseptör afinitesini bozan mutasyonlar veya reseptör sayısında azalma nedeniyle meydana gelir. Postreseptör düzeyinde insülin direnci; insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde bozukluk ile glukoz fosforilasyonunda ve transportunda bozulma kaynaklıdır(39).

İnsülin direnci hesaplamasında Homeostasis model assesment-IR (HOMA-IR) kullanılmaktadır,

İnsülin direnci: açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 (40). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 'nin 2009 yılında yayınladığı metabolik sendrom kılavuzunda normal bireylerde HOMA IR değeri alt sınırı 2,7 olarak belirlenmiştir(41).

Sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve kilo verme insülin direncini azaltan en önemli tedavi yöntemleridir(42).

Hipertansiyonun ve İnsülin direncinin koroner arterlerde kalsifikasyona ve aynı zamanda endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir(43). Ayrıca İnsülin direncinin albüminüri ve ürik asit yüksekliğiyle ilişkisi bilinmektedir(44). İnsülin direnci kanda HDL kolesterol seviyelerini azaltır. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol ve LDL düzeyini yükseltir. Böylece dislipidemiye neden olduğu gösterilmiştir(45, 46).

2.4.Tiroid Bezinin Genel Özellikleri ve Tiroid Hormonları

2.4.1.Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi

Tiroid bezi ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Endokrin bir organ olan tiroid bezi yumuşak kıvamlıdır ve damarlanması oldukça yüksektir. Birinci ve ikinci farengial cepleri arasından gestasyonun 3. haftası süresince primitif farenksin tabanından gelişir. Tiroid bezi, sağ tiroid lobu ve sol tiroid lobu ile bunları birbirine bağlayan isthmustan meydana gelir. Bazen piramidal lob dediğimiz orta hattın sol kenarında görünen isthmustan yukarı doğru uzanan bir lobda olabilir. Her bir lobun yaklaşık olarak en büyük çapının genişliği ve kalınlığı 2-2,5 cm'dir ayrıca uzunluğu ise yaklaşık olarak 4 cm'dir(47).

2.4.2.Tiroid Hormonu Sentez Ve Sekresyonu

Tiroid hormonları başlıca tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) olmak üzere iki tanedir. Bu hormonların sentezi tiroid bezindeki Tiroglobulin (Tg) molekülü içinde gerçekleşir. Tiroid hormonlarının sentezlenmesi için iyot gereklidir. Yiyecek ve içeceklerle vücuda alınan iyot gastrointestinal sistemden emilerek buradan ekstraselüler sıvıya geçer. İyot plazmadan tiroid hücrelerine aktif transport yoluyla alınır. Aktif transport olayı tiroid hücre membranındaki sodyum/iyot simporter sayesinde meydana gelir. Tiroid hücre içine alınmış iyotun oksidasyonu tiroid peroksidaz enzimi tarafından gerçekleşir. Oksidasyona uğrayan iyot sonrasında foliküler lümene salgılanır. Oksidlenmiş olan iyot, Tiroglobulin üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. Böylece Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) molekülleri oluşur. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) molekülleri Tiroglobulin molekülü üzerinde eşleşerek, aktif hormonlar olan tiroksin (T4) ve

triiodotironin (T3)'ü oluştururlar. Kandaki T3'ün yaklaşık %20'si T4'ün ise %100'ü bu mekanizma ile sentezlenir. T3'ün yaklaşık % 80'i T4'ten sentezlenir(48).

2.4.3.Tiroid Fonksiyonlarının Kontrolü

Hipotalamustan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) salgılanır. Hipofiz bezinden de TSH salgılanır. TRH'nın salgılanması ile TSH hipofizin anteromedial bölgesinin uyarılması ile pulsatil olarak diurnal değışiklikle salgılanır. TSH'ın diurnal salınımı vardır. Günde 2 kere pik yapar.Sabahın erken saatlerde ve akşam geç saatlerinde pik yapan TSH, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde ise düşük TSH seviyeleri ile kendini gösterir. Kan TSH seviyelerindeki değışikler ölçüm yaparken normal aralık dışındaki değerlere neden olmaz. Tiroid hormonları da hipofizde TSH sentez ve salınımını, hipotalamusta da TRH sentez ve salınımını inhibe ederek etki yaparlar(48).

2.4.4.Tiroid Bezinde Hormon Üretimi, Tiroid Bezine İyot Alımı ve Tiroid Bezinin Büyümesi;

TSH'nın tiroid bezi üzerindeki etkilerine bağılı olarak tiroid hormonların üretimi, tiroid bezinin büyümesi ve beze iyotun alınımı gerçekleşir. Kandaki tiroid hormon düzeylerindeki artış veya azalışlara, TSH salınımı azalarak veya artarak yanıt verir ve böylece plazmada tiroid hormon düzeyin normal aralıkta kalması sağlanır. TRH, direkt olarak TSH'ı etkileyerek bu etkiye katkı sağlar. TRH ve tiroid hormonlarından başka TSH düzeyini arttırarak veya azaltarak kontrol eden başka hormon ve ilaçlar da vardır. Dopamin, somatostatin ve bromokriptin gibi dopamin agonistleri ve glukokortikoidler inhibitör etki yaparken; metoklopramid stimülatör etki göstererek plazma TSH düzeyinde rol oynar(48).

2.4.5.Tiroid hormonlarının etkileri

Tiroid bezini tiroid hormonu üreten foliküler hücreler, kalsitonin üreten parafoliküler (C hücreleri) hücreler ile bağ dokusu oluşturur. Tiroid hormonlarının metabolizmadaki görevleri şunlardır;

- Normal büyüme ve gelişmenin düzenlenmesi,
- Kalp ritmi ve miyokard kasılmasının düzenlenmesi,
- Gastrointestinal motilite ve Renal su klirensinin düzenlenmesi,
- Osteoklast ve osteoblastların aktivasyonunun düzenlenmesi,
- Nörolojik sistemin gelişiminin düzenlenmesi,
- Kadınlarda fertilitenin düzenlenmesi,
- Dokularda katekolamin hassasiyetinin düzenlenmesi,
- Bazal ısı ve metabolizmanın düzenlenmesi,
- Glikojenoliz, glukoneojenez ve protein döngüsünün düzenlenmesi,
- Lipojenez ve lipolizin uyarılması,
- Birçok vitaminin sentezi ve kullanımının düzenlenmesi(49).

2.5.Tiroid Bezinin Volümü ve Volümünü Etkileyen Faktörler

2.5.1.Tiroid Bezinin Volümü

Tiroid bezinin boyutlarını değerlendirmek için inspeksiyonla ve palpasyonla yapılan fizik muayene ve görüntüleme yöntemi olarak tiroid ultrasonografisi olmak üzere 2 yöntem kullanılır. Palpasyon yapılırken tiroid lateral lobları, muayeneyi gerçekleştiren hekimin başparmak distal falanksından büyük olarak değerlendirilirse hasta guatr olarak kabul edilir(50).

Tiroid ultrasonografisi ile tiroid volümü değerlendirmesi yapılması için; hasta sırtüstü pozisyona getirilir, boynun hiperekstansiyonda olması sağlanır. Tiroidin sağ ve sol lobu ayrı olarak transvers, sagital ve anteroposterior boyutları ölçülür, elde edilen uzunluklar elipsoid formüle göre $[Volüm=(\pi /6) \times \text{transvers} \times \text{sagital} \times \text{anteroposterior uzunluk}]$ sağ ve sol tiroid volümü hesaplanması gerçekleşir. Ortaya çıkan iki volüm toplanarak total tiroid volümü hesaplanır(51).

Tiroid volümü; yas, boy, ağırlık ve vücut yüzey alanı ile yakından ilişkili olmakla birlikte, bu parametreler arasında daha çok vücut yüzey alanı ile daha yakın ilişkili olduğu bildirilmistir(52).

2.5.2.Tiroid Bezinin Volümünü Etkileyen Faktörler

Tüm dünyada iyot eksikliği endemik ve sporadik guatrın en sık nedeni olarak kabul edilir. Toplumdaki iyot eksikliğinin tedavisi ile guatr prevalansında azalma meydana gelir. Ülkemizde ciddi-orta derecede iyot eksikliği bölgesidir. 1999 yılında soya tuzlarının zorunlu iyotlanması sayesinde dünya geneline göre ülkemizde iyod sınırda yeterli düzeylere ulaşmıştır. Bazı lkelerde (Brezilya, Şili, Japonya) iyod fazlalığının da tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasını bozduğundan bu ülkelerde iyod fazlalığı da guatrojenik etki göstermiştir(53).

Guatr kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha sık görölmektedir. Kadınlarda FSH, LH ve östrojen gibi hormonların etkisi nedeniyle tiroid hastalıkları indisansı yüksektir(54).

Guatr gelişiminde sigara içmek tiyosinat içerdiğinden dolayı etki yapmaktadır. Ayrıca tabloda gösterildiğı üzere doğal guatrojenler, selenyum ve çinko

eksikliği, emosyonel ve oksidatif stres, lityum gibi bazı ilaçlar, enfeksiyonlar ve genetik nedenler de guatr oluşumuna neden olmaktadır(53).

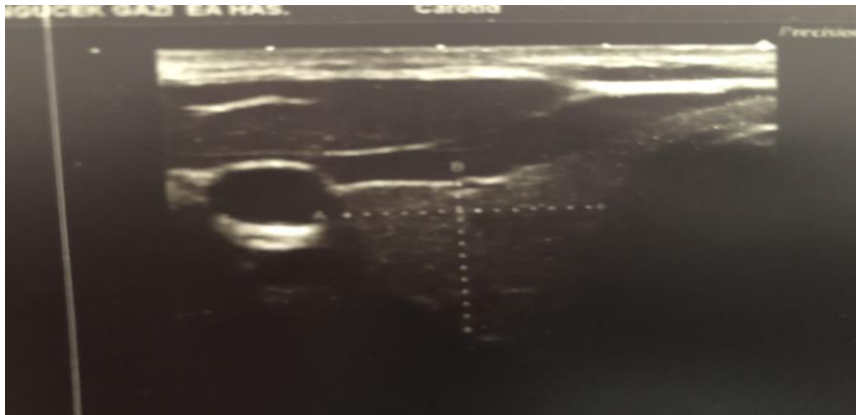
Selenyum, esansiyel eser bir elementtir. Deniz ürünleri, yumurta, ekmek ve süt ürünlerinde bulunmaktadır. Etkisini yapısındaki selenoproteinler sayesinde göstermektedir. Selenyum, tiroid bezinde glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin yapısındadır. Ayrıca 5' deiyonidazların yapısında da bulunmaktadır. Bu nedenle selenyum eksikliği glutatyon peroksidaz eksikliğine sebep olur böylece hidrojen peroksit birikimiyle tirozit harabiyeti ile fibrozis gelişir. Diğer bir etken de sigaradır. Sigaradaki tiyosiyonat, iyodun hücre içine alınımını bozar ve böylece sigara tiroid volümünü arttırdığı gösterilmiştir(53).

Fenoller, genelde yüksek konsantrasyon düzeylerine ulaşmaları nadir görülmektedir. Fakat yüksek düzeylere ulaştığında fetal ve neonatal gelişimi olumsuz etkiler. Polivinil florür ürünleri yapısında fitalat esterleri bulunmakta olup yüksek konsantrasyonlarda sıçanlarda guatr sebebi olduğu gösterilmiştir(53).

İyot alımının yeterli olduğu durumlarda bazı gıdalarda ve içme suyunda bulunan bu guatrojenlerin guatr oluşturma etkileri çok hafif olmaktadır. Ayrıca ailevi ötiroid guatr hastaları incelendiğinde, bu hastalarda tiroid fizyolojisinde rol alan genlerle ilişkili genetik yatkınlığın önemli olduğu görülmüştür. Başlıca dual oksidaz 2 (DUOX2) geni, tiroglobulin geni, TPO geni, TSH reseptör ve NIS genleri guatr ile ilişkili bulunmuştur(53).

Tablo:3.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre guatrojen ajan ve etki mekanizması tabloda özetlenmiştir(53).

DOĞAL GUATROJENLER		
GUATROJEN	AJAN	ETKİ MEKANİZMASI
Darı, soya	Flavonoidler	Tiroid peroksidaz disfonksiyonu
Cassava (manyak otu), tatlı patates, süpürge darısı, Lima fasulyesi, keten tohumu	Siyanogenetik glikozidleri tiyosiyanatlara metabolize eder.	İyodun tiroid bezine alımının inhibisyonu
Babassu Hindistan cevizi, mandioca	Flavonoidler	Tiroid peroksidaz aktivitesini inhibe eder
Turpgillerden sebzeler; lahana, karnabahar, brokoli, şalgam	Glikozinolatları içerir.	Metabolitleri, iyodun tiroid bezine alımında iyot ile rekabet eder. Tiroid bezinin iyot alımını bozar.
Deniz yosunu	İyot fazlalığı	Tiroid hormonlarının salınımını inhibe eder.
Malnütrisyon	A vitamini eksikliği	Artan hipofiz TSH β subunit mRNA düzeyi ile artan TSH uyarısı
	Demir eksikliği	Heme bağlı TPO aktivitesini azaltır ve iyot profilaksi etkinliğini azaltabilir.
	Selenyum eksikliği	Tiroid bezinde peroksitler birikir ve deiyonidaz eksikliğine neden olur ; tiroid hormon sentezini bozar.



Şekil-1. Tiroid bezi volümünün ultrasonografik görüntüsü

2.6.Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

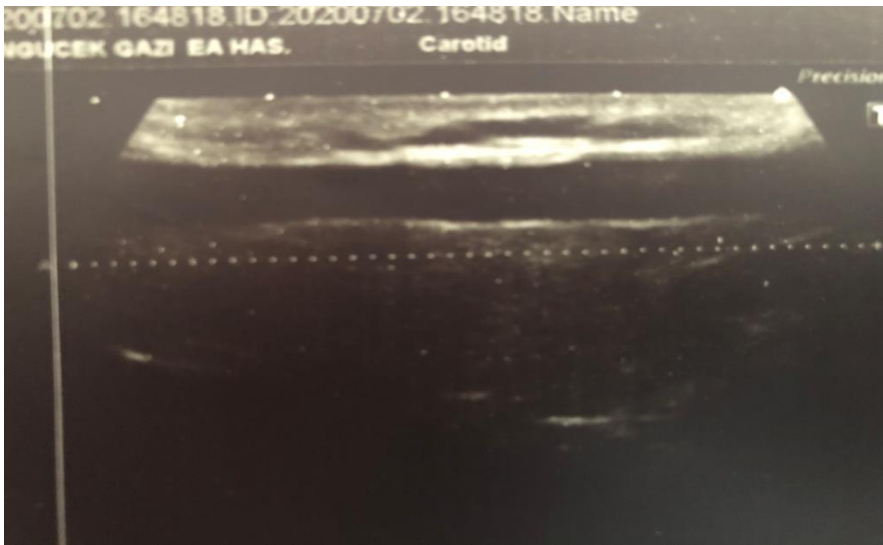
Kardiyovasküler hastalıkların ilk belirtileri ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Fakat arter duvarında meydana gelen değişiklikler sinsi seyreden uzun bir süreçte gelişir. Bu süreç yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değişiklikler karotis arterlerin intima media kalınlığının yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile ölçülmesiyle saptanabilir(55, 56). Yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile ölçülmesi non-invaziv, ucuz, güvenilir ve tekrarlanabilir olduğundan dolayı aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İntima-media kalınlığı ölçümü için en uygun damarlar karotis arterleridir. Karotis arterlerin en sık kullanılmasının nedenlerini yüzeysel ve hareketsiz olmaları, görüntülenmelerinin kolay olması ve büyüklüklerini sıralayabiliriz. Nispeten hareketsiz damarlar olması da görüntülemeyi kolaylaştırır. Yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile ölçülen KİMK, plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve lümen çapları erken ateroskleroz tespitinde kullanılan bir değerlendirmelerdir. Karotis intima media kalınlığı ilk kez 1986 senesinde Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür(57-59).

Arter duvarında en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabaka bulunur. İntima tabakası tek sıra endotel hücrelerinden meydana gelir. İntima tabakası aterosklerozun olduğu yerdir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollajen liflerinden meydana gelirken, adventisya tabakası bu üç tabaka içinde en değişken tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı, intima-media kompleksini, yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumuna neden olabilecek lipid yoğunluğunu ifade etmede etkili yöntemdir(60).

Karotis intima media kalınlığı, ultrasonografi ile görüntülenip değerlendirilirken intima ve media birbirinden ayırt edilemez. İntima media kalınlığındaki artış intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda meydana gelmektedir(61).

Karotis intima media kalınlığı için eşik bir değer belirlenememiştir. Hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde 0,25- 1.0 mm aralığında değerler normal kabul edilmekle birlikte her yıl 0,01-0,02 mm artış göstermektedir. Genel popülasyonda 0,9 mm ve üzerindeki değerler ise patolojik olarak kabul edilmektedir(62).

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında intima media kalınlığı ile miyokard infarktüsü arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Bu araştırmada bilinen inme ve koroner arter hastalığı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ile 9 yıl arasında takibe alınmıştır. Miyokard infarktüsü belirlemede sağ ve sol ana karotis arterler diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur. Bununla birlikte KIMK yaş, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, sigara, LDL-kolesterol ile ilişkisi gösterilmiştir(63).



Şekil-2. Karotis intima media kalınlığı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Temmuz 2018 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran hastalar alınmıştır. Bilinen diabetes mellitus ve tiroid hastalığı olmayan hastalarda diyabet ve prediyabet tanı kriterleri araştırılarak, kontrol, prediyabet ve yeni tanı diyabet olmak üzere üç grup oluşturularak çalışma yapıldı.

Altmış beş yaş üstü hastalar, bilinen diabetes mellitus, hipertansiyon tanılı hastalar, tiroid nodülü nedeniyle takipte olan hastalar, bilinen hipotiroidi-hipertiroidi hastaları, aktif enfeksiyonu, herhangi bir malignitesi olan, aterosklerotik kalp damar hastalığı olan, obezite için ilaç veya cerrahi tedavi almış olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca kontrol grubu için alınan hastaların herhangi bir ilaç kullanmadıkları detaylı sorgulanarak, kronik hastalığı olmayan ve hiçbir ilaç almayanlar çalışmaya alındı.

Ayrıca başlangıçta çalışmaya alınan ancak kan tetkikleri sonuçlarında; serbest t3(ft3), serbest t4(ft4), TSH değerleri hipotiroidi ve hipertiroidi için alt ve üst sınır olarak belirlenmiş referans değerleri arasında olmayan, anti TPO pozitifliği olan ve ultrasonda tiroidit ile uyumlu görünümü olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Bilgilendirilmiş onam formu katılımcı hastalar tarafından doldurulup onaylandıktan sonra başlanan çalışmamız kesitsel bir çalışmadır.

Çalışmamıza 36 erkek 35 kadın yeni tanı diyabetli hasta, 36 erkek 35 kadın prediyabetli hasta, 36 erkek 35 kadın kontrol grubu olmak üzere toplam 213 kişi alındı.

Poliklinik Ortamında Gerçekleştirilen Ölçümler

Polikliniğe başvurarak çalışmaya alınan bireylerin adı-soyadı, cinsiyeti, yaşı, aktif sigara kullanımı, ailede erken kardiyovasküler hastalık hikayesi sorgulanarak daha önceden oluşturulan forma kaydedildi.

Hastaların kilo ve boy ölçümleri; ağırlık ve boy ölçer (SECA, Seca GmbH & Co.KG.Almanya) ile gerçekleştirildi. Hastaların ölçüm sırasında kıyafetleri mümkün olduğunca çıkarılarak çıplak ayakla ve dik pozisyonda olmaları sağlandı. Elde edilen veriler forma işlendi. Veriler sonucunda vücut kitle indeksleri hesaplandı, hesaplama yaparken ağırlığın boyun metre cinsinden karesine bölümü kullanıldı. Böylece elde edilen sonuç forma kaydedildi.

Bel ve kalça çevresi ölçümünde hastalar dik pozisyonda durup kıyafetleri çıkartılmış şekilde olmaları sağlandı. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine uygun şekilde uzunluk ölçer kullanıldı. Bel çevresi için süperior iliyak krista ile palpe edilebilen son kostanın tam orta noktasına denk gelen bölgeden ölçüm yapıldı. Kalça çevresi için en geniş çapın ölçümü yapıldı. Elde edilen bel ve kalça çevresi ölçümleri forma kaydedildi.

Tansiyon ölçümlerinde Litmann 3M (Amerika Birleşik Devletleri) stetoskop ve Er-Ka (Almanya) marka havalı sfingomanometre kullanıldı. Hastalar yaklaşık 15 dakika dinlendirildikten sonra sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Elde edilen değerler forma kaydedildi.

Hastaların aktif sigara kullanım durumları sorgulanarak forma işlendi.

Hastaların birinci derece akrabalarında erkekler için 55 yaş, kadınlar için 65 yaşın altında erken koroner arter hastalığı hikayesi sorgulandı ve elde edilen veriler sorgulanarak forma kaydedildi.

Hastalarda diyabet ve prediyabet tanısı ADA klavuzundaki diyabet ve prediyabet tanı kriterlerine göre konuldu.

Diyabet tanısı olmayan hastalarda ADA klavuzundaki diyabet tanı kriterlerine uyan hastalar yeni tanı diyabet kabul edilerek çalışmaya alındı.

Amerikan Diyabet Derneği klavuzundaki diyabet ve prediyabet tanı kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya alınanlar üç gruba ayrıldı. İlk gruba yeni tanı diyabetli hastalar alındı. İkinci gruba prediyabetli bireyler alındı. Üçüncü gruba ise kontrol grubu bireyler alındı.

Hastaların insülin direnci-homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) şu şekilde hesaplandı:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{Açlık Plazma İnsülini (mU/ml)} \times \text{Açlık Plazma Glukozu (mg/dl)}]}{405}$$

HOMA-IR değeri 2.7'nin üzeri ise insülin direnci olarak kabul edildi.

Tiroid volüm ölçümleri, hastalar supin pozisyonunda ve boyunları hafif ekstansiyonda ölçüm yapılmıştır. Ölçümler Applio 500, Toshiba Medikal (Tokyo, Japonya) model cihazla yapılmış olup B modu ile yüksek çözünürlüklü lineer prob (8 mhz) eşliğinde her bir lob 3 boyutlu ölçülmüştür. Her bir lob için kraniokaudal, mediolateral ve anteroposterior uzunlukları ölçülmüş ve ovoid formülü kullanılarak (genişlik x derinlik x uzunluk x $\Pi/6$) sağ ve sol lob volümleri elde edildi.

Tiroid volüm ölçümleri sırasında ultrasonografi ile B modunda kommon karotis arter longitudinal görüntülemesi yapılmış ve lümen-intima ile media-adventisya arasındaki iki paralel çizgi kalınlığı ölçülerek sağ ve sol karotis intima mediaya ait iki parametre elde edildi.

Biyokimyasal Ölçümler

Kan glukoz, ürik asit düzeyi (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter Inc. kitleri ile LH 2000 analizör, Lismeehan, O'Callaghan's Mills İrlanda); kan total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyi (Oksidasyon bazlı teknik, Beckman Coulter AU 2700 plus, Missima, Japonya); kan HbA1c düzeyi (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, Adams A1c HA-8160, Arkray Japonya); kan TSH düzeyi (Kemilüminesans çalışması, immünassay sistemi, Siemens Healthcare, Almanya); kan insülin, serbest T3, serbest T4 düzeyi (Kemilümnesans yöntemiyle, Siemens ADVIA Centaur XP immünassay, Almanya); sabah saatlerinde 12 saatlik açlığı takiben hastalardan kan örnekleri alınarak hastanemiz laboratuvarında ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda ortaya çıkan veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20(IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalar yapılırken 3 veya daha fazla grupta normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ardından ikili karşılaştırmalar için post-hoc test olarak bonferroni testi kullanıldı. İki grup olan karşılaştırmalarda ise Student T testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için 3 veya daha fazla grup karşılaştırılırken Kruskal Wallis testi ardından ikili karşılaştırmalarda Dunn's test

kullanıldı. İki grup olan durumlarda karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik veriler Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde Spearman Korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık düzeyi $P<0.05$ olarak kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmamıza 108 erkek ve 105 kadın olmak üzere 213 hasta alındı. Hastalar kontrol, prediyabet ve diyabet olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her bir grupta 36 erkek ve 35 kadın olmak üzere toplam 71 hasta mevcuttu. Hastaların %28,6'sı aktif olarak sigara kullanıyordu. Çalışmaya katılan hastaların anamnez bilgisine göre %43'ünde ailede erken koroner arter hastalığı hikayesi mevcuttu.

Tablo:4. Hasta gruplarının kategorik değişkenleri

		Gruplar			p
		Kontrol	Prediyabet	Tip 2 Diabet	
Cinsiyet	Kadın	35(49.3)	35(49.3)	35(49.3)	1.000
	Erkek	36(50.7)	36(50.7)	36(50.7)	
Sigara	İçiyor	15(21.1)	22(31.0)	24(33.8)	0,215
	İçmiyor	56(78.9)	49(69.0)	47(68.2)	
Ailede KAH	Var	23(32.4)	27(38.0)	43(60.6)	0,002
	Yok	48(67.6)	44(62.0)	28(39.4)	

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda; 48.03 ± 7.76 , prediyabet grubunda; 48.14 ± 8.26 , diyabet grubunda ise; 48.99 ± 7.48 yıl olarak tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol grubunda (VKİ) 28.05 ± 4.79 kg/m², prediyabet grubunda ortalama (VKİ) 29.23 ± 5.25 kg/m², diyabet grubunda ortalama (VKİ) 29.98 ± 5.16 kg/m² olarak hesaplandı.

Tablo:5. Hastalara ait demografik, fiziksel özellikler ve muayene bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Prediyabet Grubu	Tip 2 Diabet Grubu	p
Yaş (yıl)*	48.03±7.76	48.14±8.26	48.99±7.48	0.729
Boy (cm)**	167.80±7.97	165.96±9.03	167.25±8.57	0.418
Ağırlık (kg)*	78.89±13.58	80.44±14.99	83.66±14.04	0.127
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)**	28.05±4.79	29.23±5.25	29.98±5.16	0.092
Bel çevresi (cm)**	97.42±11.53 ^c	101.42±10.42	105.68±9.58 ^a	<0.01
Kalça çevresi (cm)**	106.65±11.55	107.49±10.12	109.70±9.55	0.238
Bel/Kalça Oranı*	0.91±0.06 ^c	0.95±0.08	0.97±0.09 ^a	<0.01
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) **	124.93±12.80 ^c	128.83±10.84	130.92±11.41 ^a	<0.01
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) **	83.80±8.21 ^{b,c}	87.18±9.92 ^a	86.83±9.27 ^a	<0.01
a kontrol grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir, b prediyabet grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir, c diyabet grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir. *İstatistiksel test olarak ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi kullanılmıştır. Post-hoc test olarak varyans homojenliğine göre Bonferroni test veya Games-Howell test seçilmiştir. ** İstatistiksel test olarak Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır ve Çoklu karşılaştırmalar Dunn's test ile yapılmıştır.				

Çalışmaya alınan kontrol grubunun ortalama sağ/sol karotis intima media kalınlığı (KİMK) $0.69\pm0.14/0.71\pm0.13$ mm, prediyabet grubunda ortalama sağ/sol karotis intima media kalınlığı (KİMK) $0.77\pm0.13/0.75\pm0.11$ mm, diyabet grubunda ortalama sağ/sol karotis intima media kalınlığı (KİMK) $0.82\pm0.17/0.84\pm0.18$ mm olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastaların kontrol grubunda ortalama tiroid volümü 10.27 ± 3.35 ml, prediyabet grubunda ortalama tiroid volümü 11.99 ± 4.82 ml, diyabet grubunda ortalama tiroid volümü 13.35 ± 4.96 ml olarak bulundu.

Kontrol, prediyabet ve diyabet grupları karşılaştırıldığında; yaş, kilo, VKİ, kalça çevresi, ürik asit, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, TSH, ft3 ve ft4 parametreleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bel çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık kan glukozu, HbA1c, trigliserit, sağ/sol ve total tiroid volümü, sağ/sol KİMK, insülin değerleri, HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo:6. Hastalara ait laboratuvar bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Prediyabet Grubu	Tip 2 Diabet Grubu	p
Glukoz (mg/dL) **	89.75±7.45 ^{b,c}	103.30±10.81 ^{a,c}	183.13±107.28 ^{a,b}	<0.01
HbA1c (%)**	5.39±0.24 ^{b,c}	6.01±0.19 ^{a,c}	8.22±2.33 ^{a,b}	<0.01
İnsülin (mU/mL) **	9.41±5.87 ^a	11.67±8.51	14.47±10.53 ^c	<0.01
Ürik Asit (mg/dL) *	4.81±1.13	5.05±1.10	5.16±1.41	0.234
HDL-Kolesterol (mg/dL) **	48.51±11.70	45.35±11.20	44.65±9.67	0.089
Kolesterol (mg/dL) **	194.16±39.89	206.62±45.65	205.69±39.21	0.15
Trigliserit (mg/dL) **	142.47±88.32 ^a	153.93±69.89	195.61±128.18 ^c	<0.01
LDL-Kolesterol (mg/dL) *	117.16±34.31	130.48±39.99	121.92±37.99	0.18
TSH (µU/mL) **	1.88±1.11	1.98±1.16	1.92±1.08	0.89
ft3**	3.16±0.35	3.17±0.34	3.12±0.45	0.58
ft4**	1.11±0.18	1.09±0.18	1.11±0.15	0.57
HOMA-IR**	2.10±1.33 ^c	3.02±2.36 ^c	5.94±4.63 ^{a,b}	<0.01
a kontrol grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir, b prediyabet grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir, c diyabet grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir. *İstatistiksel test olarak ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi kullanılmıştır. Post-hoc test olarak varyans homojenliğine göre Bonferroni test veya Games-Howell test seçilmiştir. ** İstatistiksel test olarak Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır ve Çoklu karşılaştırmalar Dunn's test ile yapılmıştır. HbA1c; Glikolize Hemoglobin, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; TSH Tiroid Stimulan Hormon, ft3; serbest triiyodotironin, ft4; serbest tiroksin, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi				

Çalışmaya alınan bireyler tiroid volümünün medianına göre iki gruba ayrıldı. Yaş, boy, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, diastolik kan basıncı, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, LDL-kolesterol trigliserit, ürik asit, TSH, ft3, ft4 parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, ağırlık, bel çevresi/kalça çevresi oranı, sağ/sol KİMK, sistolik kan basıncı, açlık glukozu, HDL-kolesterol, HbA1c parametrelerinde iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı.

Tablo:7. Hastalara ait ultrasonografik görüntüleme bulguları

Parametre	Kontrol Grubu	Prediabet	Tip 2 Diabet	p
Tiroid volümü (ml) sağ**	5.17±1.94 ^a	6.05±2.60	6.75±2.64 ^c	<0.01
Tiroid volümü (ml) sol**	5.10±1.70 ^a	5.94±2.68	6.60±2.75 ^c	<0.01
Total Tiroid volümü (ml)**	10.27±3.35 ^a	11.99±4.82	13.35±4.96 ^c	<0.01
Sol Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)**	0.71±0.13 ^a	0.75±0.11 ^c	0.84±0.18 ^{a,b}	<0.01
Sağ Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)**	0.69±0.14 ^{b,c}	0.77±0.13 ^a	0.82±0.17 ^a	<0.01
a kontrol grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir, b prediabet grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir, c diyabet grubuna göre istatistiksel farklılığı ifade etmektedir. *İstatistiksel test olarak ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi kullanılmıştır. Post-hoc test olarak varyans homojenliğine göre Bonferroni test veya Games-Howell test seçilmiştir. ** İstatistiksel test olarak Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır ve Çoklu karşılaştırmalar Dunn's test ile yapılmıştır.				

Tablo:8.Tiroid Volümü Düşük ve Yüksek Hasta Gruplarındakilerin Demografik ve Klinik Bulguları

Parametre	Grup-1 (Tiroid Volümü ≤ 10.6) n:106	Grup-2 (Tiroid Volümü >10.6) n:107	P değeri
Yaş (yıl)* *	48.4±6.8	48.4±8.8	0.975
Boy (cm)**	164.9±8.6	169.1±8	<0.01
Ağırlık (kg)*	77.8±13.3	84.2±14.6	<0.01
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)**	28.7±4,9	29.5±5.3	0.429
Bel çevresi (cm)*	100.2±10.2	102.8±11.7	0,078
Kalça çevresi (cm)*	108±10	107.9±11	0.933
Bel/Kalça Oranı**	0.93±0.08	0.96±0.08	<0.01
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) **	126.1±12	130.3±11.5	<0.01
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) **	84.1±8.3	87.8±9.8	0.012
* Student T testi kullanıldı. ** Mann-Whitney U testi ile yapıldı.			

Tablo:9.Yüksek ve Düşük Tiroid Volümü Hasta Gruplarındakilerin Laboratuvar ve Ultrasonografik Görüntüleme Bulguları

Parametre	Grup-1 (Tiroid Volümü ≤ 10.6) n:106	Grup-2 (Tiroid Volümü >10.6) n:107	P değeri
Glukoz (mg/dL) **	112.1±46.4	138.6±92.9	<0.01
HbA1c (%)**	6.2±1.4	6.9±2.1	<0.01
İnsülin (mU/mL) **	11.7±9.1	12±8.4	0.561
Ürik Asit (mg/dL) *	4.9±1.2	5.2±1.2	0.097
HDL-Kolesterol (mg/dL) **	47.9±11.3	44.4±10.4	<0.01
Kolesterol (mg/dL) **	205.5±42.8	198.9±40.8	0.265
Trigliserit (mg/dL) **	155.7±88.8	172.3±111	0.333
LDL-Kolesterol (mg/dL) **	126.4±38.6	120±36.7	0.21
Sol Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)**	0.7±0.1	0.8±0.1	<0.01
Sağ Karotis İntima Media Kalınlığı (mm)**	0.7±0.1	0.8±0.2	<0.01
TSH (µU/mL) **	2±1.2	1.8±1	0.196
ft3*	3.2±0.4	3.1±0.4	0.42
ft4**	1.1±0.2	1.1±0.2	0.359
HOMA-IR**	3.25±2.8	4.12±4.02	0.148
* Student t testi kullanıldı. ** Mann-Whitney U testi ile yapıldı. HbA1c; Glikolize Hemoglobin, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; TSH Tiroid Stimulan Hormon, ft3; serbest triiyodotironin, ft4; serbest tiroksin, HOMA-IR; İnsülin Direnci-Homeostaz Modeli Değerlendirmesi			

Tablo:10.Medyana göre kategorik değişkenlerde karşılaştırma

		Gruplar		p
		GRUP 1	GRUP 2	
Cinsiyet	Kadın	66(%62.9)	39(37.1)	1.000
	Erkek	40(%37)	68(%63)	
Sigara	İçiyor	27(%44.3)	34(%55.7)	0.215
	İçmiyor	79(%52)	73(%48)	
Ailede KAH	Var	49(%52.7)	44(%47.3)	0.002
	Yok	57(%47.5)	63(%52.5)	

Tiroid volümü, açlık insülini sağ ve sol kimk ve insülin direnci parametrelerinin için yapılan korelasyon testi sonucunda, anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Tablo 11’de parametrelerin korelasyon katsayısı ve p anlamlılık değeri gösterilmiştir.

Tablo:11. Tiroid volümü ile anlamlı korelasyonu tespit edilen parametreler

		Tiroid total volume	KİMK SOL	KİMK SAĞ	İNSÜLİN DİRENCİ
İNSÜLİN(A)	r	0.269	0.400	0.370	1
	p	0.000	0.000	0.000	
Tiroid total volume	r	1	0.441	0.417	0.269
	p		0.000	0.000	0.000
KİMK SOL	r	0.441	1	0.724	0.400
	p	0.000		0.000	0.000
KİMK SAĞ	r	0.417	0.724	1	0.370
	p	0.000	0.000		0.000

p değeri<0.05 olan yerlerde korelasyonla ilgili yorum yapmak için r’yi buna göre yorumlayın;
r;

0.00-0.19 İlişki yok ya da önemsenmeyecek seviyede düşük ilişki
0.20-0.39 Zayıf ilişki
0.40-0.69 Orta seviyede ilişki
0.70-0.89 Kuvvetli ilişki
0.90-1.00 Çok kuvvetli ilişki

5.TARTIŞMA

İnsülinin etkilerine karşı biyolojik yanıtın bozulması, insülin direnci olarak bilinmektedir. İnsülin direnci gebelik, puberte gibi durumlarda fizyolojik olarak ortaya çıkabilmektedir. Ancak insülin direncinin uzun vadeli sonuçları arasında tip 2 diyabet, obezite, esansiyel hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ve dislipidemi gibi ciddi durumlar bulunmaktadır. Diyabet gelişiminin yanında insülin direnci, antiapoptotik, anabolizan ve mitojenik etkileri ile kardiyovasküler hastalıklara ve tiroid bezinde büyümeye neden olabilmektedir. Çalışmamızda prediyabet ve yeni tanı diyabetli hastalarda insülin direncinin metabolizma üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda üç önemli bulgu mevcuttur. İlk bulgu, kardiyovasküler hastalık prediktörü olan karotis intima media kalınlığında (KİMK) kontrol, prediyabetli ve yeni tanı diyabetli hastalardan oluşan gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. İkinci bulgu, gruplar arasında tiroid volümleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Üçüncü bulgu olarak da açlık insülini, insülin direnci, KİMK ve tiroid volümünün ilişkisi gösterilmiştir.

Diabetes mellitus metabolik bir hastalık olmakla birlikte damarları da etkileyen sistemik hastalıktır. Diabetes mellitusun ateroskleroz gelişimini uyardığı ve aynı zamanda gelişmekte olan aterosklerozu hızlandığı bilinmektedir(64). Diabetes mellitusta kollajen gibi arter duvarı proteinlerinde dejenerasyon, glikozillenmiş plazma proteinlerinin artışına bağlı olarak intimada kalınlaşma ve media tabakasında hyalin değişiklikler meydana gelir. Makrofaj ve trombositlerin endotele yapışmasını kolaylaştıran endotelyal adhezyon artışı, nitrik oksit üretiminin

azalması nedeniyle bozulmuş vazodilatasyon ile birlikte, bozulmuş hemostaz ve artmış geçirgenlik meydana gelir(65). Hiperglisemi sonrasında meydana gelen oksidatif stres ve artmış ileri glikolizasyon sonrasında ortaya çıkan ürünler de vasküler yapıyı bozar. Böylece ateroskleroz ile kardiyovasküler hastalıkların gelişimi daha hızlı olur(66).

Prediyabetik hastalarda diyabet ortaya çıkma olasılığının yaklaşık %70 kadar olduğu belirtilmektedir(67). Diyabetin tanısı konulmadan önce mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmeye başlamaktadır(16). Bundan dolayı, diabetes mellitus öncesi dönemdeki prediyabet hastalarını tanımlamak önemlidir. Prediyabetli hastalara erken dönemde müdahale edilerek diabetes mellitus ve komplikasyonları önlenabilir veya geciktirilebilir(16).

Sekiz ayrı çalışmayı kapsayan bir metaanaliz sonucuna göre KİMK'nın gelecekteki kardiyovasküler hastalık için güçlü bir ön haberci olduğu göstermiştir. Karotis intima media kalınlığındaki her 0,1 milimetrelık artışın miyokard infarktüsü riskini % 10-15 arttırdığı göstermiştir(68). Mutlu B. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KİMK'ndaki artışın koroner arter hastalığının habercisi olduğu sonucuna varılmıştır(69).

Yapılan çalışmalarda Tip 2 Diabetes Mellitus ile KİMK arasındaki ilişki gösterilmiştir(70). Brohall ve arkadaşlarının yirmi üç çalışmayı kapsayan bir metanalizinde diyabetik hastaların KİMK kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Karotis intima media kalınlığındaki tahmini ortalama fark 0,13 mm ve aynı zamanda prediyabet hastalarının KİMK kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. KİMK yüksek saptanan diyabetli grupta kontrol grubuna göre

miyokard infarktüsü ve inme için rölatif risklerinin 10 yıllık süreçte %40 dan fazla olduğu tahmin edilmiştir(71).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diabetes mellitus tanılı hastalarda KİMK kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir(72). Saeed ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada yine, 'Tip 2 Diabetes mellitus' lu hastalarda KİMK ve insülin direncinin kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır(73). Ülkemizde Atilla Bulut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Tip2 Diabetes mellitus'lu ve prediyabetli hasta grubunda sağ ve sol KİMK değerleri ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur(74). Cihan Altın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da prediyabetli hasta grubunda sağ ve sol KİMK değerleri ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur(75). Bu çalışmalar prediyabet veya erken evre Tip 2 Diyabet'i olan kişilerde kardiyovasküler hastalık riskinde bir artış olduğunu göstermektedir.

Karotis intima media kalınlığı değerlerinde, yeni tanı diyabet, prediyabet ve kontrol grupları arasında, istatistiki olarak anlamlı fark bulduk. Yeni tanı diyabetli hasta grubunda sol KİMK, prediyabet ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti($p<0.05$). Prediyabet grubu hastalarda, sol KİMK kontrol grubundan daha yüksekti, ancak istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Sağ KİMK yeni tanı diyabet ve prediyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti($p<0.05$). Sağ KİMK yeni tanı diyabet grubu hastalarda prediyabet grubuna göre yüksekti, ancak istatistiki olarak anlamlı fark yoktu. Prediyabetli ve yeni tanı diyabetli hastalarda KİMK da artış saptamamız, Tip 2 Diabetes Mellitus tanısından önce aterosklerozun başladığını destekleyebilecek niteliktedir. Diabetes mellitus nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalarda ateroskleroz sıklığının artmış olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz,

koroner arter hastalığı dolayısıyla morbidite ve mortalitede artış ile yakından ilişkilidir. Uzun yıllardan beri kullanılan KİMK ölçümleri ile bu durumun erken teşhis ve tedavisi amaçlanmaktadır. Çalışmamızda diyabet bulunan hastalarda daha yüksek olmak üzere, insülin direnci ve prediyabet aşamasında KİMK'nın artmış olduğunu bulduk. Diyabette aterosklerozun henüz diyabet tam gelişmeden önce hiperinsülinemi, insülin direnci ve prediyabet safhasındayken ortaya çıkıyor olabileceği sonucu çıkartılabilir. Prediyabette tedaviye erkenden başlanması, hem diyabet gelişiminin önlenmesi veya geciktirilmesi hem de aterosklerozu önleyerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılmasında etkin bir yaklaşım olabilir.

Tiroid bezinin dokusunda, IGF-1R ve IR'lerinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Tiroid hücre proliferasyonunu TSH düzenlemektedir. TSH'nin ayrıca cAMP yoluyla IR ekspresyonununa pozitif etki yapma, IR ve IGF-1R otofosforilasyonunu artırma gibi görevleri de vardır(76). İnsülin düzeyindeki artış, serbest IGF-1 seviyelerde artışa neden olur. Bu etki kandaki insülin seviyesindeki artış sonucu IGF-1 bağlayan protein düzeyinin azalması ile olarak açıklanır. Kandaki insülin düzeyindeki yükselme nedeniyle artan serbest IGF-1 seviyeleri tiroid volüm artışı ve nodul gelişimine neden olur. IGF-1 bağlayan protein ile düzenlenen yolların manipülasyonunun kanser ve diğer hastalıklarda terapötik fırsatlar sunacağı tahmin edilmektedir(77). Bu nedenle hem IGF-I hem de IGF-II'nin biyolojik etkilerine aracılık ettiği düşünülen tip I IGF reseptörünü (IGF-IR) bloke etmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir(78).

İnsülinin büyüme faktörleri ile ilişkili olarak tiroid proliferasyonunu artırabileceğini, tirotropinin(TSH) invivo ve invitro insan tiroositleri üzerindeki mitojenik etkileri destekleyen kanıtlar mevcuttur(76). Bundan dolayı

yüksek insülin seviyeleri tiroid proliferasyonunu artırabilir ve tiroid nodül formasyonu ve tiroid volümünde artışa neden olabilir. Rezzonica ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tiroid fonksiyonları normal hastalarda insülin direncinin tiroid volümü üzerine etkileri araştırılmıştır. Yüksek insülin seviyelerinin tiroid proliferasyonunu artırarak, tiroid volümü artışının yanında, nodül oluşumuna da neden olduğu gösterilmiştir. Çalışmada “tiroid bezi insülin direnci sendromunun başka bir kurbanı gibi görünüyor” tespitine varılmıştır(82).

Khan SH ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada, kandaki yüksek insülin seviyesinin artmış tiroid proliferasyonu mekanizması ile tiroid volümünde artışa ve nodül oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir(79). Tiroid bezi ile insülin direnci arasındaki ilişki ortaya konulduğu(79,80) gibi, insülin direnci ile tiroiddeki fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır(81-84).

Amerikan Diyabet Derneği 2019 kriterlerine göre yeni tanı alan Tip 2 Diabetes Mellitus, prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu olarak sınıflandırdığımız gruplar arasında total tiroid volümlerinde anlamlı farklılık bulduk. Bu parametrelerin ortalama değerleri yeni tanı diyabetes mellitus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark çıktı($p<0.05$). Sonuçlarımız Anıl ve arkadaşlarının, diyabetli ve prediyabetli hastaların, kontrol grubu ile tiroid volümü karşılaştırılan çalışmasına benzer çıktı(85). Çalışmamız, hiperinsülinemi sonrasında gelişebilen insülin direncinin, diyabetin erken dönemlerinde hatta prediyabet döneminde tiroid volümünde artmaya yol açtığını göstermektedir. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalık öngördürücülerinin KİMK ve Framingham risk skorunda yer alan parametrelerin tiroid volümü ile ilişkisinin gösterilmiş olmasının önemli olduğunu

düşünmekteyiz. Benzer şekilde, tiroid volümü yüksek olan grupta KİMK'nı artmış olarak bulduk.

Aytürk ve arkadaşlarının insülin direncine göre tiroid volümünü değerlendirdiği çalışmada, çalışmamızda olduğu gibi insülin direnci ile tiroid volümü arasında ilişki saptanmış(86), benzer sonuçlar Duran ve arkadaşlarının çalışmasında da vurgulanmıştır(87). Blance ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı olan ve olmayan olarak hastaları gruplara ayırdıklarında tiroid volümleri Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HbA1c ile tiroid volümü arasında anlamlı kolerasyon saptanmıştır(88).

Çalışmamızda, gruplar arasında insülin açlık ve insülin direnci istatistiksel olarak anlamlıydı ve literatürü destekleyecek şekilde bu parametrelerin tiroid volümü ve KİMK ile ilişkisi tespit edildi(70,89). Hiperinsülinemi ve insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan etkilerin, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir(90). İnsülin direnci ve prediyabet bulunan kişilerde, basit ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olan ultrasonla tiroid volümünün artmış olduğu gösterildikten sonra, tedavinin erken dönemde başlanması kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından faydalı olabilir. Hastalara prediyabet ve erken diyabet aşamasında insülin direnci için müdahale edilirse kardiyovasküler hastalık ve tiroid hacminde artma gibi insülinin olumsuz etkileri asgari düzeye indirilebilir.

Katılımcıların glisemik parametreleri (glukoz, HbA1c, insülin açlık ve HOMA-IR) ölçüt alınarak grupları karşılaştırdığımızda, beklenildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Bu parametrelerin ortalama değerleri yeni

tanı diabetes mellitus grubunda en yüksek olmak ile birlikte, kontrol grubunda en düşük seviyede çıktı.

Diyabet hastalarında artmış trigliserid, LDL ve azalmış HDL seviyesi ile birlikte aterojenik dislipidemi görülür. Diyabet hastalarındaki bu lipid anormallikleri aterosklerotik kardiyovasküler hastalık oluşma riskini arttırır. Diyabette lipid profili ilk tıbbi değerlendirmede teşhis anında, lipid düşürücü ilaç tedavisi alan diyabetli hastalarda, ilaca başlandığında ve tedaviye başladıktan veya doz değişikliği yapıldıktan 4-12 hafta sonra lipid değerlerinin ölçülmesi; hedefe ulaşıldıysa lipid düzeylerinin yılda bir değerlendirilmesi önerilmektedir(18, 91).

Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda insülin direnci ve insülin yetersizliğinden dolayı yağ asitleri kas ve yağ dokudan kana geçer. Kandan karaciğere gelen yağ asidi burada trigliseride dönüşmektedir. Aynı zamanda insülin yetersizliği, lipoprotein lipaz enziminin yetersizliğine sebep olarak da kanda trigliserid seviyesini artırmaktadır(92).

Diyabetli hastalarda daha yüksek ortalama serum Total kolesterol, Trigliserid ve LDL ve daha düşük ortalama HDL serum seviyeleri bir çok çalışmada gösterilmiştir(70,93-96). Sami Hamdan Alzahrani ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışma HbA1c yüksekliği ile trigliserid arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken total kolesterol, LDL ve HDL ile ilişki saptanmamıştır(97). Lipid profiline göre grupları değerlendirdiğimizde, total kolesterol, LDL ve trigliserid ortalama değerleri, kontrole göre prediyabet ve yeni tanı diyabet grubunda anlamlı fark olmamakla birlikte yüksekti. Trigliserid parametresinde gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulduk. Çalışmamızda, HDL baz alınarak değerlendirdiğimizde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

bulamadık. Fakat ortalama değerleri incelediğimizde, kontrol hastalarında en yüksek olmak ile birlikte, en düşük HDL değerleri Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda olduğunu gördük. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak prediyabet ve yeni tanı diyabetli hastalarda insülin direnci nedeniyle bozulmuş kan yağları tablosunu göstermektedir. Bu sonuçlar ateroskleroza kan yağlarının bozulmasının da katkıda bulunacağını veya hızlandıracağını bilerek diyabet tedavisinin insülin direnci döneminde başlaması gerekliliğini gündeme getirmektedir.

Hiperürisemi ile diyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerinin arasındaki ilişkiyi açıklamak için bir çok fikir ortaya atılmıştır. Bedir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insülin direnci ve artmış leptin düzeyleri hiperürisemi ile ilişkilendirilmiştir(98). Hiperürisemi, kanda artan insülin düzeyleri ve insülin direnci sonucunda ürik asidin renal klirensinde azalma ve proksimal tübülden geri emiliminde artma ile ilişkilendirilmiştir(99). Bu sebeplerden dolayı gut tedavisinde karbonhidrat alım düzenlenmesi nerilmişken(100), Florida niversitesinde yapılan bir çalışmada hiperüriseminin bilinen bir nedeni olan fruktoz diyetindeki artan alımın, mevcut obezite ve diyabet ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır(101). Ek olarak yapılan bir çalışmada artan ürik asit seviyesi insülin sinyalini inhibe edebildiği ve böylece insülin direncine yol açabildiği gösterilmiştir(102).

Biz de çalışmamızda insülin direnci, hipertrigliseridemi ve ürik asit arasındaki ilişkiyi destekler şekilde yüksek insülin direncine ve trigliserid düzeylerine sahip olan yeni tanı diyabetli ve prediyabetli grupta kontrol grubuna göre daha yüksek ürik asit seviyelerini saptadık, ancak istatistiki olarak anlamsızdı. Hasta sayımızın azlığı nedeniyle bu istatistiki anlam çıkmamış olabilir. Ayrıca tiroid volümü ve KİMK yüksek olan grupta yüksek ürik asit düzeylerini tespit ettik. Kesitsel olması nedeniyle

çalışmamızda sebep/sonuç ilişkisini kuramamak da, elde ettiğimiz sonuçlar ürik asit-dislipidemi- insülin direnci ilişkisi ile açıklanabilir. Prediyabetli hastalarda serum ürik asidinin düşürülmesi de diyabet gelişiminin önlenmesine katkı sağlayabilir.

Grupların homojen olması açısından çalışmaya alınan vakaların cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılık yoktu. Santral obezite bel çevresi ya da bel çevresi/kalça çevresi oranının arttığı obezite çeşididir. Santral obezite; metabolik sendrom, diyabet, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. İskemik kalp hastalığı bel çevresi/kalça çevresi ile VKİ'ne göre daha çok ilişkilidir(103). Basim Safi ve arkadaşlarının yaptığı kesitsel bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklar bel/kalça çevresi oranı ile VKİ'nden daha anlamlı korelasyon göstermiştir(104). Peer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bel/kalça çevresi oranının kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi arasındaki güçlü ilişki gösterilmiştir(105). Lotta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetli hastaların ortalama bel çevresi ve bel/kalça oranının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(106). Jue Su ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bel çevresi yüksek olan hastaların tiroide nodul ve tiroid volümlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(81). Diğer bir çalışmada KİMK artışı ile, artan bel çevresi arasında korelasyon saptanmıştır(107). Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde yüksek insülin direncine sahip, tiroid volümü ve KİMK yüksek olan yeni tanı diyabetli ve prediyabetli grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bel çevresi ve bel/kalça oranı saptadık. Çalışmamızda popülasyonda rutin obezite değerlendirilmesi yapılırken ön planda bel/kalça çevresi oranının kullanımını destekler sonuçlar elde ettik. Santral obeziteye sahip kişilerde diyabet ve

kardiyovasküler hastalık riskinde artış olabileceği ön görülerek, erken dönemde gerekli tedbirlerin alınması diyabeti önleyecek veya geciktirecektir.

Diabetes mellituslu hastalarda artan periferik arter direnci ve insülin direncine bağlı hiperinsülinemi ve hiperglisemi ile ilişkili vücut sıvısı hacminde artış nedeniyle sistemik kan basıncı yükselir. Ayrıca diyabetik nefropati sırasında afferent arteriyollerin etkilenmesi nedeniyle glomerüler basınçta artma meydana gelir. Bu mekanizmalar diyabet ile hipertansiyon birlikteliğini açıklar(108, 109). Wen Guo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı diyabet ve prediyabet grubu hastalarda kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (95). Atilla Bulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yine diyabetli hastaların bulunduğu grupta sistolik ve diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır(74). Aytürk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, tiroid volümü arttıkça sistolik kan basıncı değerlerinde yükselme saptamışlardır(86).

Çalışmada kontrol grubundan yeni tanı diyabet grubuna doğru arteriyel tansiyon değerlerinde yükseklik saptadık. Ayrıca tiroid volümü yüksek olan grubumuzda arteriyel tansiyon değerlerini daha yüksek bulduk. Kardiyovasküler hastalık yönünden yüksek riskli kabul edilen Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastaların sistolik kan basınçlarının kontrol altına alınması ile kardivasküler olay ve inme riskinde azalma görülmektedir(110).

Sigara kullanımının bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin direncine neden olarak tip 2 diyabetin gelişimi üzerinde etkili olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur(111, 112). Sigara kullanımı aterotrombotik olay ile ilişkili olup sigara içen hastalarda KİMK daha yüksek saptanmıştır(113). Sigarada bol miktarda tiyosiyonat

bulunur. Tiyosinat iyodun tiroisit içine alınmasını inhibe eder. Böylece sigaranın tiroid volümünü arttırdığı gösterilmiştir(53). Knudsen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sigara ile tiroid volümü arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur(114). Galanti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yine sigara içenlerde guatr prevalansının arttığı gösterilmiştir(115). Yaptığımız çalışmada da kontrol grubundan yeni tanı diyabet grubuna doğru sigara kullanımında artış saptadık. Çalışmamızda tiroid volümü ile ilişkili olan geçmiş sigara tüketimi ve pasif sigara içiciliği sorgulanmamıştır. Buna rağmen, sigara ile tiroid volümü arasında anlamlı istatistiki ilişki bulunamasa da tiroid volümü yüksek olan grupta aktif sigara içiciliği daha yüksek oranda bulundu.

Çalışmanın tek merkezli olması ve 65 yaş altı hastaların çalışmaya alınması nedeniyle elde edilen sonuçlar tüm popülasyonu yansıtmayabilir. Kesitsel bir çalışma yaptığımızdan dolayı çalışmamızın değerlendirilmesinde sebep sonuç ilişkisi kurulamamıştır. Tiroid volümünü etkileyen kanda iyot, vitamin A, selenyum düzeyleri ve hastaların alkol tüketimi değerlendirilmemiştir.

6.SONUÇ

Amerikan Diyabet Derneği 2019 kriterlerine göre yeni tanı alan Tip 2 Diabetes Mellitus prediyabet ve sağlıklı kontrol grubu olarak sınıflandırdığımız katılımcılarda, kardiyovasküler risk parametreleri/belirteçleri olan bel kalça oranı, ürik asit, insülin, insülin direnci, karotis intima media kalınlığı (KİMK), kan basıncı ve tiroid volümü değerlerinde Tip 2 Diabetes Mellitus grubunda en yüksek iken, kontrol grubunda en düşük seviyelerde saptandı. Ayrıca, prediyabetin sebebi olarak kabul edilip Tip 2 Diabetes Mellitus ve sonrasında kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine neden olan insülin direnci ile tiroid volümü ve KİMK arasında ilişki bulundu.

Diyabet, artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığa bağlı mortalite ile ilişkilidir. Diabetes mellitus açısından yüksek risk altındaki kişilerin erken teşhisi, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için büyük bir öneme sahiptir. Ateroskleroza tanımlamak için nispeten kolay, invaziv olmayan bir teknik olan KİMK ölçümü büyük önem arz eder. Karotis intima media kalınlığı prediyabetli ve diyabetli hastalarda sağlıklı popülasyondan daha yüksektir. Karotis intima media kalınlığı diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının var olması ile ilişkilidir. Bu nedenle, KİMK ölçümü ateroskleroza tanımlamaya büyük katkı sağlayabilir ve prediyabet aşamasından başlanarak diyabetli kişilerde çeşitli tedavi seçeneklerinin daha iyi kullanılmasını kolaylaştırabilir. Karotis intima media kalınlığının çeşitli komplikasyonların gelişimini öngördürmedeki rolünü ve mevcut tedavi yaklaşımlarına nasıl dahil edilebileceğini değerlendirmek için, tüm toplumu yansıtan büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid volümü ile diyabet, prediyabet, insülin direnci ve diğer kardiyovasküler risk belirteçleri/parametreleri arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Tiroid volümü yüksek olan hastaların belirli aralıklarla açlık kan glukozu, insülin düzeyleri takibi ile diyabet ve kardiyak açıdan daha yakından izlemesi faydalı olabilir. Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Tiroid volümü ölçümünün; invaziv olmaması, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olmasından dolayı tiroid volümünün diyabet ve kardiyak açıdan daha iyi irdelenmesi, tüm toplumu yansıtan büyük ölçekli ileri araştırmalarla ortaya konulması gerekir.



KAYNAKLAR

1. Alemzadeh R, Ali O. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Stanton BF, (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 2011:1968-1997.
2. Williams G, Pickup John C: Handbook of Diabetes Mellitus. Third Edition. Published by Blackwell, 2004;185-195.
3. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2016;23(1):18-31.
4. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP TSH induces insulin receptors that mediate insulin costimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279: 202-207.
5. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013;62(7):970-5 15.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54
7. Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(7).
8. Tangelloju S, Little BB, Esterhay RJ, Brock G, LaJoie AS. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) "Remission" in Non-bariatric Patients 65 Years and Older. *Frontiers in public health*. 2019;7:82.
9. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;328(23):1676-85.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas — 7th Edition. *DiabetesAtlas* [http://www. diabetesatlas.org/](http://www.diabetesatlas.org/) (2015)
11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5): 1047-53.
12. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Populationbased study of Diyabetes and risk characteristics in Turkey: *Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)*. *Diabetes Care*. 2002; 25:s1551-1556.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-180

14. Candeg er Y, Temel Y,  azi İ. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik  zellikleri ve izleme  l  tleri. 1.basım. *Gri Tasarım Ankara; 2010.* 37–46.
15. Kumbasar A. Bozulmus glikoz toleransı, bozulmus a lık glikozu, her y n yle diabetes mellitus. 2.baskı. *Nobel Tıp Kitabevleri; İstanbul, 2001:* 236–245
16. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes care.* 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
17. El Khoury, N.B., Gratuze, M., Papon, M.A., Bretteville, A., and Planel, E. (2014, February). Insulin dysfunction and tau pathology. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8(22), 1-18.
18. Satman İ, İmamo lu  , Yılmaz C, Akalın S. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*, Yazım Komitesi: Diabetes Mellitus  alışma ve E itim Grubu. Ankara, 2019. s:16-94.
19. Uysal, S. (2011). HbA1c Standardizasyonu. *T rk Klinik Biyokimya Dergisi*, 9(3), 105-110.
20. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes care.* 1999;22(11):1785-9.
21. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, et al. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1422-1427.
22. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
23. Teke in A., Do an B., Ya ız O., Polat H. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Serebrovask ler Hastalık ile HBA1C Seviyeleri Arasındaki Korelasyon. *İstanbul Med J* 2014;15:40-42
24. Huysman E, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta chirurgica Belgica.* 2009;109(5):587-94.
25. Frykberg RG, Rogers LC. Emerging evidence on advanced wound care for diabetic foot ulcerations. *Proceedings from the Superbones West Conference, 2010, Las Vegas. Podiatry Today* 2011;24(Suppl.1):S1-S16
26. Kara orlu M, İ. . *Cerrahpa a Tıp Fak ltesi S rekli Tıp E itimi Etkinlikleri.* Diyabetik Retinopati, İstanbul 1997,s:61-67

27. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res.* 2014;80:21-35
28. Bayrak G, Çolak R. Diyabet tedavisinde hasta eğitimi. *Ondokuz Mayıs Univ Tıp Derg* 2012; 29: 7–11
29. Evert AB, Boucher JL, Cypress M et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3821–3842
30. Seufert J, Lubben G, Dietrich K ve ark. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26:805-818.
31. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1654-63. PubMedPMID: 21602457. Pubmed Central PMCID: PMC3206399.
32. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Sep;15(9):853-62. PubMed PMID:23668478. Pubmed Central PMCID: PMC3906841.
33. Gardner D, Shoback D. Greenspan's *Basic & Clinical Endocrinology*. 8 ed: McGraw-Hill Medical, New York: 2007: 661-747.
34. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999Feb;43(2):137-42. PubMed PMID: 10221666.
35. Jameson, J. Larry. *Harrison's endocrinology (4th ed)*. McGraw-Hill, New York: 2017.7; 68-107
36. Sciacca L, Prisco M, Wu A, Belfiore A, Vigneri R, Baserga R. Signaling differences from the A and B isoforms of the insulin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1. *Endocrinology.* 2003;144(6):2650-8.
37. Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:209-22.
38. Trichitta V, Brunetti A, Chiavetta A, et al. Defects in insulin receptor internalization and processing in monocyte of obese subjects obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38(12):1579-84.
39. Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM, et al. Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990;86(1):254-62.

40. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin Direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2015;16(3).
41. *Metabolik Sendrom Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*.Ankara, 2009: p. 8-11.
42. Morstein M. Diagnosis and possible reversal of pre-diabetes, *Nat Med* 2009;1(2):1-4.
43. Lteif A, Han K, Mather K. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome determinants of endothelial dysfunction in Whites and Blacks. *Circulation*. 2005;112(1):32-8.
44. Akbas EM, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcicek F, Demirtas L, Gungor A, et al. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014;7(12):5737.
45. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*. 1991;14(3):173-94.
46. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche Bt, Tchernof A, Alméras N, et al. Hypertriglyceridemic Waist A Marker of the Atherogenic Metabolic Triad (Hyperinsulinemia; Hyperapolipoprotein B; Small, Dense LDL) in Men? *Circulation*. 2000;102(2):179-84.
47. P. Reed Larsen, Terry F. Davies, Martin-Jean Schlumberger, and Ian D. Hay. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders.In: Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. ReedLarsen, 11th ed. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WBSaunders Company; 2007. p300.
48. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları, 2. baskı. Güneş Kitabevi, Ankara. 2003:2167-72.*
49. Erdoğan MF, Gürsoy A. *A'dan Z'ye Tiroidoloji*. 1 ed. İstanbul 2012. s: 1-24; 45-46
50. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF).*Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*.Geneva: World Health Organization, 2007.
51. Fikret Tas, Sema Bulut, Hulusi Egilmez, _brahim Öztoprak, Ayça Törel Ergür,Ferda Candan. Normal thyroid volume by ultrasonography in healthy children. *Annals of Tropical Paediatrics* 2002;22:375-379.

52. Aydiner O, Karakoc Aydiner E, Akpinar I, Turan S, Bereket A. Normative Data of Thyroid Volume-Ultrasonographic Evaluation of 422 Subjects Aged 0-55 Years. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(2):98-101.
53. Grubu TÇ. *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 1. Baskı, Ankara: Aysun Yayıncılık. 2012:21-4.
54. Anaforoglu I, Topbas M, Algun E. Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9):e259-64
55. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol*. 2002;89(4A):32B-9B.
56. Skilton MR, Sérusclat A, Sethu AH, Brun S, Bernard S, Balkau B, et al. Noninvasive measurement of carotid extra-media thickness: associations with cardiovascular risk factors and intima-media thickness. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):176-82.
57. Pignoli, P., et al., Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986. 74(6): p. 1399-1406.
58. Centurion OA. Carotid Intima-Media Thickness as a Cardiovascular Risk Factor and Imaging Pathway of Atherosclerosis. *Critical pathways in cardiology*. 2016;15(4):152-60.
59. Stein JH, Korcarz CE, Post WS. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the *American Society of Echocardiography consensus statement*. *Prev Cardiol*. 2009;12(1):34-8.
60. Salonen, J.T. and R. Salonen, Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 1993. 87(3 Suppl): p. II56-65.
61. Sinha, A.K., M. Eigenbrodt, and J.L. Mehta, Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Current opinion in cardiology*, 2002. 17(5): p. 526-530.
62. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the *British Regional Heart Study*. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.
63. Chambless, L.E., et al., Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *American journal of epidemiology*, 1997. 146(6): p. 483-494.

64. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathology and management. *JAMA*, 2002; 287: 2570-2581.
65. Williams G, Pickup John C: *Handbook of Diabetes Mellitus*. Third Edition. Published by Blackwell, New Jersey: 2004;185-195.
66. Pansuria M, Xi H, Li L, Yang X-F, Wang H. Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. 2012;4:916.
67. 3.Screening for type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27 Suppl 1:S11-4.
68. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis.*Circulation* 2007;115:459-67.
69. Mutlu B, Tigen K, Gurel E, Ozben B, Karaahmet T, Basaran Y. The predictive value of flow-mediated dilation and carotid artery intima-media thickness for occult coronary artery disease. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2011;28(10):1141-7.
70. Yafei S, Elsewy F, Youssef E, Ayman M, Elshafei M, Abayazeed R. Echocardiographic association of epicardial fat with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & vascular disease research*. 2019;16(4):378-84.
71. Brohall G, Oden A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(6):609-16.
72. Wang M, Sui J, Wang S, Wang X. Correlations of carotid intima-media thickness with endothelial function and atherosclerosis degree in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2019;72(4):431-9.
73. Yafei S, Elsewy F, Youssef E, Ayman M, Elshafei M, Abayazeed R. Echocardiographic association of epicardial fat with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & vascular disease research*. 2019;16(4):378-84.
74. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine*. 2019;98(44):e17805.
75. Altin C, Sade LE, Gezmis E, Ozen N, Duzceker O, Bozbas H, et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Intima-Media Thickness and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Prediabetes. *Angiology*. 2016;67(10):961-9.

76. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP. TSH induces insulin receptors that mediate insulin costimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000;279(1):202-7.
77. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocrine reviews*. 2002;23(6):824-54.
78. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Journal of Clinical Pathology*. 2001;54(3):121.
79. Nduka CC, Adeyekun AA. Ultrasound assessment of thyroid gland volume in diabetic patients without overt thyroid disease. *Ann Afr Med*. 2016;15(4):157-62.
80. Khan SH, Fazal N, Ijaz A, et al. Insulin Resistance and Glucose Levels in Subjects with Subclinical Hypothyroidism. *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan* 2017;27(6):329.
81. Su Y, Zhang Y-L, Zhao M, Zhang H-Q, Zhang X, Guan Q-B, et al. Association Between Thyroid Nodules and Volume and Metabolic Syndrome in an Iodine-Adequate Area: A Large Community-Based Population Study. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2019;17(4):217-22.
82. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Startzell M, Cochran E, Auh S, Dai Y, et al. Thyroid Abnormalities in Patients With Extreme Insulin Resistance Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2216-28.
83. Guo W, Tan L, Chen W, Fan L, Chen Y, Du C, et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules and thyroid volume in an adult population. *Endocrine*. 2019;65(2):357-64.
84. Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Y, Zhu Y, Jiang Z, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1617458-.
85. Anil C, Akkurt A, Ayturk S, Kut A, Gursoy A. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area. *Metabolism*. 2013;62(7):970-5.
86. Ayturk S, Gursoy A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *European journal of endocrinology*. 2009;161(4):599-605.
87. Duran AO, Anil C, Gursoy A, Nar A, Inanc M, Bozkurt O, et al. Thyroid volume in patients with glucose metabolism disorders. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(8):824-7.

88. Blanc E, Ponce C, Brodschi D, Nepote A, Barreto A, Schnitman M, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2015;13(5):221-6.
89. Sousa PAMd, Vaisman M, Carneiro JRI, Guimarães L, Freitas H, Pinheiro MFC, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57(2):120-5.
90. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):122-.
91. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010;10(4):306-15.
92. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2.Baskı 2003: 2279-2332*
93. Ozder A. Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2014;13:183-.
94. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:149-57.
95. Guo W, Qin P, Lu J, Li X, Zhu W, Xu N, et al. Diagnostic values and appropriate cut off points of lipid ratios in patients with abnormal glucose tolerance status: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):130-.
96. Mahat RK, Singh N, Rathore V, Gupta A, Shah RK. Relationship between Atherogenic Indices and Carotid Intima-Media Thickness in Prediabetes: A Cross-Sectional Study from Central India. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(3):55.
97. Alzahrani SH, Baig M, Aashi MM, Al-Shaibi FK, Alqarni DA, Bakhamees WH. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: a retrospective study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1639-44.
98. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik, Nurol. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Japanese heart journal*. 2003;44(4):527-36.
99. King C, Lanaspa MA, Jensen T, Tolan DR, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contributions to nephrology*. 2018;192:88-102.

100. Dessein P, Shipton E, Stanwix A, Joffe B, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(7):539-43.
101. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006;73(12):1059-64.
102. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;447(4):707-14.
103. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2006;23(5):469-80.
104. Naji Al-Mgoter BS. Cardio-metabolic disturbances are more correlated with waist-hip ratio (WHR) than body mass index (BMI) in patients with coronary vascular disease. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(Suppl 3)(8):S36-S9.
105. Peer N, Lombard C, Steyn K, Levitt N. Waist-to-height ratio is a useful indicator of cardio-metabolic risk in South Africa. *Fam Pract*. 2019;37.
106. Lotta LA, Wittemans LBL, Zuber V, Stewart ID, Sharp SJ, Luan J, et al. Association of Genetic Variants Related to Gluteofemoral vs Abdominal Fat Distribution With Type 2 Diabetes, Coronary Disease, and Cardiovascular Risk Factors. *Jama*. 2018;320(24):2553-63.
107. Koskinen J, Kähönen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Rönnemaa T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults. *Circulation*. 2009;120(3):229-36.
108. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2018;41(6):389-93.
109. Bo S, Gambino R, Gentile L, Pagano G, Rosato R, Saracco GM, et al. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study. *J Hypertens*. 2009;27(1):102-8.
110. Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-85.

111. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2017;184:101-7.
112. Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, Mizuno S, Ohno Y, Watanabe S. Impact of cigarette smoking on impaired insulin secretion and insulin resistance in Japanese men: The Saku Study. *Journal of diabetes investigation*. 2013;4(3):274-80.
113. Kohashi K, Nakagomi A, Morisawa T, Endoh I, Kawaguchi N, Kusama Y, et al. Effect of Smoking Status on Monocyte Tissue Factor Activity, Carotid Atherosclerosis and Long-Term Prognosis in Metabolic Syndrome. *Circ J*. 2018;82(5):1418-27.
114. Knudsen N, Bülow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jørgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(4):439-43.
115. Galanti M, Granath F, Cnattingius S, EKBOM-SCHNELL A, Ekbom A. Cigarette smoking and the risk of goitre and thyroid nodules amongst parous women. *Journal of internal medicine*. 2005;258(3):257-64.