

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KLİNİK VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ OLGULARDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI İNSÜLİN DİRENCİ, SERUM REZİSTİN VE CRP
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Burak CANVER**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: T59
Tasnif no: T112/1H/59

KIRIKKALE-2007

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:26.04.2007

Doç. Dr. Murat YILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D. Öğretim Üyesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Sefa GÜLİTER
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları A.D. Başkanı
Üye

Prof. Dr. Mehmet EKİCİ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları A.D. Başkanı
Üye

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimdeki sonsuz katkılarından dolayı, sayın hocalarım başta Doç. Dr. Murat Yılmaz olmak üzere, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Sefa Güliter'e, Yrd. Doç. Dr. Fahri Yakaryılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Özcan Çeneli'ye, Yrd. Doç. Dr. Oktay Bağdatoğlu'na teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Üçler Kısa ve Araş. Gör. Dr. Nisa Sezikli'ye teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Selda Canver'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemdeki katkıları tartışılmaz olan aileme teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR

- Total-K: Total kolesterol
LDL-K : Düşük dansiteli lipoprotein
HDL-K : Yüksek dansiteli lipoprotein
CRP : C reaktif protein
mRNA : Mesajcı ribonükleik asid
TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH : Tiroid stimüle edici hormon
FSH : Folikül stimüle edici hormon
LH : Lüteinizan hormon
hCG : İnsan koryonik gonadotropini
TSH-R : Tiroid stimüle edici hormon reseptörü
cAMP : Siklik adenzin monofosfat
I : iyodin
MIT : Monoiyodotirozin
DIT : Diiyodotirozin
DNA : Deoksiribonükleik asid
TRE : Tiroid hormon cevap elementleri
TR : Tiroid hormon reseptörü
RXR : Retinoik asid reseptörü
ERE : Östrojen reseptör cevap elementi
ADP : Adenzin difosfat
WAT : Beyaz yağ dokusu
G6PDH : Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz
FAS : Yağ asidi sentetaz
AMP : Adenzin monofosfat

HMG-CoA : Hidroksi-metil-glutaril koenzim-A
Apo-A1 : Apolipoprotein A1
EKG : Elektrokardiyografi
ADH : Antidiüretik hormon
DM : Diabetes mellitus
TNF : tümör nekrozis faktör
HOMA : Homeostasis model assestment
OGTT : Oral glukoz tolerans testi
CIGMA : Continuous infusion of glucose with model assestment
IVGTT : İntravenöz glukoz tolerans testi
FIZZ : Found in inflammatory zone
RELM : rezistin like molecule
ASSF : Adipocyte spesific secretory factor
BKİ : Beden kitle indeksi
IL-6 : İnterlökin 6
LPS : Lipopolisakkarit
ICAM-1 : İntersellüler adezyon molekül 1
Anti-TPO : Anti tiroid peroksidaz antikor
sT3: serbest T3
sT4 : serbest T4
Tg : Trigliserit
BKO : Bel kalça oranı
Anti-TG : Anti tiroglobulin antikor
Anti-M : Anti mikrozomal antikor
KB : Kan basıncı
GLUT4 : Glukoz taşıyıcı protein 4
TZD : Tiyazolidinedion

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan metabolizması hakkındaki bilgi birikimimizin artması vücut ağırlığının normal aralıklarının dışına çıkmasının yaşamımız için bir tehlike oluşturduğunu göstermektedir (1-4). Günümüzde yüksek kalori içerikli birçok besin maddesinin yaygın olarak tüketilmesine başlanılmış ve Amerikan yaşam tarz ve alışkanlıkları geniş insan toplulukları tarafından benimsenmiştir.

Günümüzde şişman insan sayısı giderek artmaktadır (5,6). Vücut ağırlığında fazlalaşma olarak başlayan şişmanlık yıllar içinde dejeneratif bir hastalık gibi insülin rezistansı, tip 2 diyabetes mellitus, ateroskleroz hastalıklarına yol açmaktadır. Aşırı yağ içerikli beslenme kolorektal, prostat, meme kanserlerinin gelişimini de katkıda bulunabilmektedir (7). İnsülin rezistansı ile aterosklerozun yol açtığı kardiyak ve serebrovasküler olaylar da hesaba katıldığında, aşırı kalori tüketimi sağlık harcamalarında giderek daha büyük payın kaybolmasına yol açmaktadır (8).

Aşırı kalori tüketiminden bağımsız olarak çeşitli patofizyolojik mekanizmalarla insan vücut bileşiminde değişikliğe yol açan birçok fizyolojik durum ve hastalık vardır (9). Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar bazal metabolizma hızının oluşumunda ve sürdürülmesinde yaşamsal role sahiptirler. Bu nedenle hipotalamus-hipofiz-tiroid-periferik hedef dokular ekseninde oluşabilen birçok değişiklik başlıca hipotiroidi ve hipertroidi adı altında topladığımız klinik tablolara yol açmaktadır ki; en önemli bulguları vücut bileşiminde değişikliktir.

Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolik parametrelerde sıklıkla değişiklikler görülmektedir. Bu değişiklikler yağ dokusundaki lipolizde meydana gelen değişikliklere ikincil olarak oluşur.

Hipotiroidili olgularda oksijen tüketimi, ısı üretimi ve metabolik hız azalmıştır (10). Lipoliz azalmıştır, serum trigliserid ve kolesterol seviyeleri yüksektir (11). İnsanlarda insülin duyarlılığının normal olduğu görülür. Ancak deneysel olarak hipotiroidili hastalarda intravenöz glukoz tolerans testi sonrası glukoz kullanımı azalmıştır.

Hipotiroidi serum total-K, LDL-K düzeyini artırarak ve ateroskleroza hızlandırarak kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır. Artık bir ateroskleroz belirteci olduğu çoğunluk tarafından kabul gören serum CRP düzeyinin hipotiroidili olgularda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca serum CRP düzeyinin insülin direnci ile ilgili olduğu gösterilmiştir.

Yağ dokusu metabolik rolüyle bir endokrin organ olarak görülmektedir. Adipositokin terimi yağ dokusundan salınıp diğer dokularda etki gösteren değişik biyoaktif proteinleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi olan rezistin yağ dokusundan salınan, insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak fonksiyonları çok da iyi bilinmeyen bir proteindir (12-14). Rezistin birincil olarak adipositlerden salgılanır. Farelerde insülinin etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada obez kobaylarda rezistinin down-regülasyona uğradığı, kilo kaybından sonra rezistin mRNA ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (15). Başka bir çalışmada da rezistin ekspresyonunun obezlerle karşılaştırıldığında zayıf kişilerde daha düşük olduğu bulunmuştur (16).

Rezistinin vücut bileşiminin kontrolünde ve insülin direncinde çok önemli rolü olduğunun kısa sürede anlaşılmasıyla, obezitenin ve insülin direncinin mekanizmaları ve muhtemel tedavi yolları ile ilgili çalışmalarda yeni bir çığır açılmıştır. Bu nedenle tez çalışmamda; Kırıkkale Üniversitesi İç hastalıkları Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve hipotiroidi tanısı konulan bir grup hastada tiroid hormonları ile serum rezistin ve CRP düzeyleri, insülin direnci ve bunların tedavi ile değişimini araştırdık.

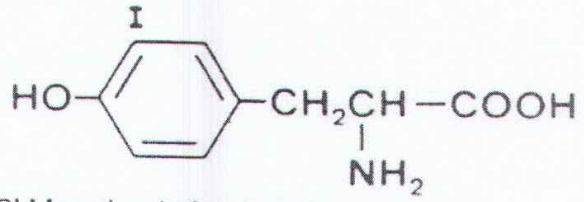
II.GENEL BİLGİLER

II.1. TİROİD BEZİ

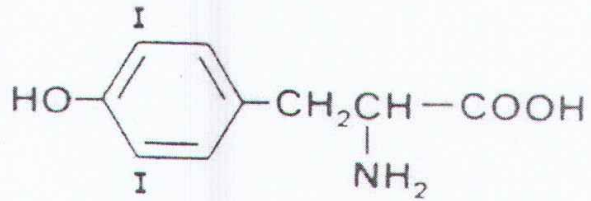
II.1.1. TİROİD BEZİ YAPI VE FONKSİYONLARI

Tiroid bezi boynun önünde, larinks kıkırdaklarının anterior ve kaudalinde yerleşen, at nalı şeklinde, iki yan lob ve bunları birleştiren bir istmustan oluşan bir iç salgı bezidir. Tiroid bezinin erişkindeki ağırlığı 15-20 gr arasında değişir. Histolojik olarak tiroid bezi etrafı bir tabaka kübik tiroid epitel ile çevrili, lümeni kolloid ile dolu foliküllerden oluşmuştur. Folikül lümenindeki kolloid tiroid hormonları ve tiroglobulinin sentez ve depolanması vazifesini görür. Ayrıca folikül epitel hücreleri arasında ve interstisyumda, kalsitonin hormonunun sentezinden sorumlu parafoliküler C hücreleri de az oranda bulunmaktadır.

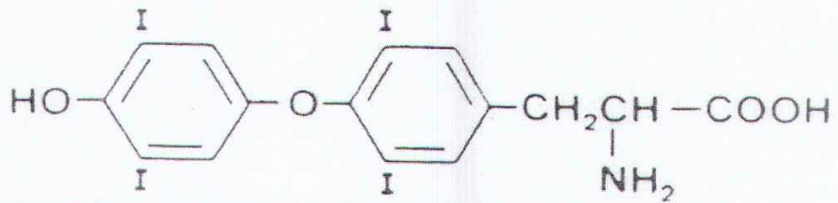
Tiroid bezi vücudun metabolizma hızı başta olmak üzere, vücuttaki birçok metabolik süreçte rolü olan L-tiroksin (T_4) ve 3,5,3'-triiyodo-L-tironin (T_3) hormonlarını salgılamaktadır (Şekil-1). Tiroid hastalıklarında hormon salgılanmasındaki değişikliklerle beraber tiroid bezinde büyüme de görülebilir. Hipotiroidi (17,18) ya da hipertiroidi tabloları oluşabilir (19).



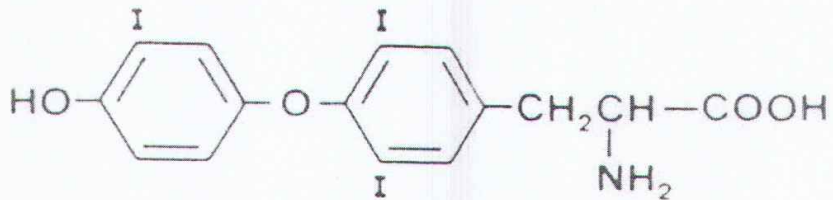
3' Monoiyodotirozin MIT



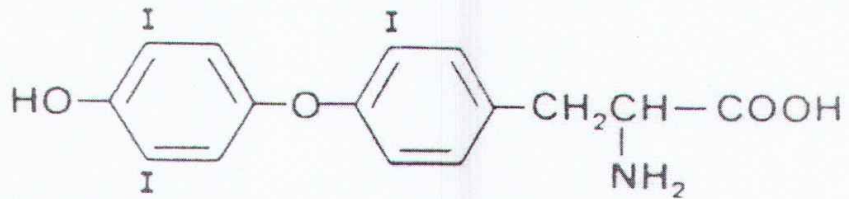
3,5 Diiodotirozin (DIT)



3,5,3'5' Tetraiyodotironin (tiroksin T4))



3,5,3'- Triiyodotironin (T3)



3,3'5'- Triiyodotinonin (reverse T3 (rT3))

Şekil-1. Tiroid hormonlarının yapısı ve ilişkili bileşikler

II.1.2. HORMON SEKRESYONUNUN REGÜLASYONU

Metabolik aktiviteyi normal düzeyde tutmak için tiroid hormonu her zaman gerekli miktarda salgılanmak zorundadır. Bunun için hipotalamus ve ön hipofiz bezi aracılığıyla çalışan feedback kontrol mekanizmaları tiroid sekresyon hızını denetler. Tiroid hormon salgılanmasında rolü olan etkenler aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

TRH:

Hipotalamus kaynaklı bir tripeptit olan TRH adenohipofizin TSH sentez ve salgısını uyarır (20). TRH ayrıca TSH'nin glikolizasyonunu sağlayarak biyolojik aktivitesini artırır. TRH prolaktin ve büyüme hormonu salınımına da yol açabilir.

TSH:

Adenohipofiz tirotroplarının salgıladığı TSH bir glikoproteindir; Alfa ve beta olarak adlandırılan iki polipeptid subünitinden oluşmuştur. Alfa subünit anonim bir bileşiktir ve FSH, LH, hCG'deki alfa-subünitin benzeridir. Beta-subüniti ise özgüllüğünü sağlar. TSH tirozit membranındaki özel TSH reseptör (TSH-R)'üne bağlanarak fonksiyonlarını gerçekleştirir. Normal kişilerde TSH düzeyleri ortalama 0.5 ile 5 mU/L'dir. TSH'nın gece saatlerinde hafifçe yükseldiği görülür (21). TSH salınımının ana regülatörü TRH'dır. Tiroid hormonları T_3 ve T_4 ise TSH üretimini doğrudan hipofizer düzeyde inhibe ederler. Her iki hormon hipofiz hücrelerinin nükleusundaki reseptörlerine bağlanır ve TSH'nın alfa ve beta alt ünite genlerinin ekspresyonunu azaltırlar. T_4 , net olarak TSH salınımını daha büyük inhibisyona uğratar. Her iki tiroid hormonunun insanlarda hipotalamik TRH salınımı üzerine etkisi bilinmemektedir. Tiroid hormonlarının negatif feed-back etkisi hipofiz

düzeyindedir. Bu etki hipofizde T_4 'ün dönüşümüyle oluşan T_3 'e bağlıdır.

TSH Reseptörü (TSH-R):

G proteinle kenetli reseptör ailesindendir. 60 kb'den daha uzun tek bir gen tarafından sentezletilir. TSH-R stimülatuar guanin-nükleotid bağlatıcı proteinin ($G_s\alpha$) altünitesi ile eşleşerek adenilat siklazı aktive eder ve hücre içi siklik AMP (cAMP) birikimine yol açar. Ayrıca fosfolipaz C aktivasyonuna da yol açabilir (20). Bu reseptörün etkileri tiroidin gelişme, büyüme ve fonksiyonundan sorumludur. cAMP yolunun uyarılması hipertiroidizme yol açar.

II.1.3. HORMON SENTEZ VE SEKRESYONU

İodin (I) tiroid hormonlarının bileşenidir ve kendisi için bir reseptör olan tiroglobulin proteini üzerinde tiroid hormonlarının sentezinde rol alır. Bu nedenle tiroid hormon sentezi iodinın tiroid dokusuna yeterli girişine bağımlıdır. Tiroglobulinin yapısı iodinasyonu ve hormon sentezini kolaylaştırır. Normal tiroid hormonu salınımı hem yeterli sentezi hem de tiroglobulinin aktif hormonu hidroliz yoluyla serbestleştirmesini gerektirir (Şekil-1).

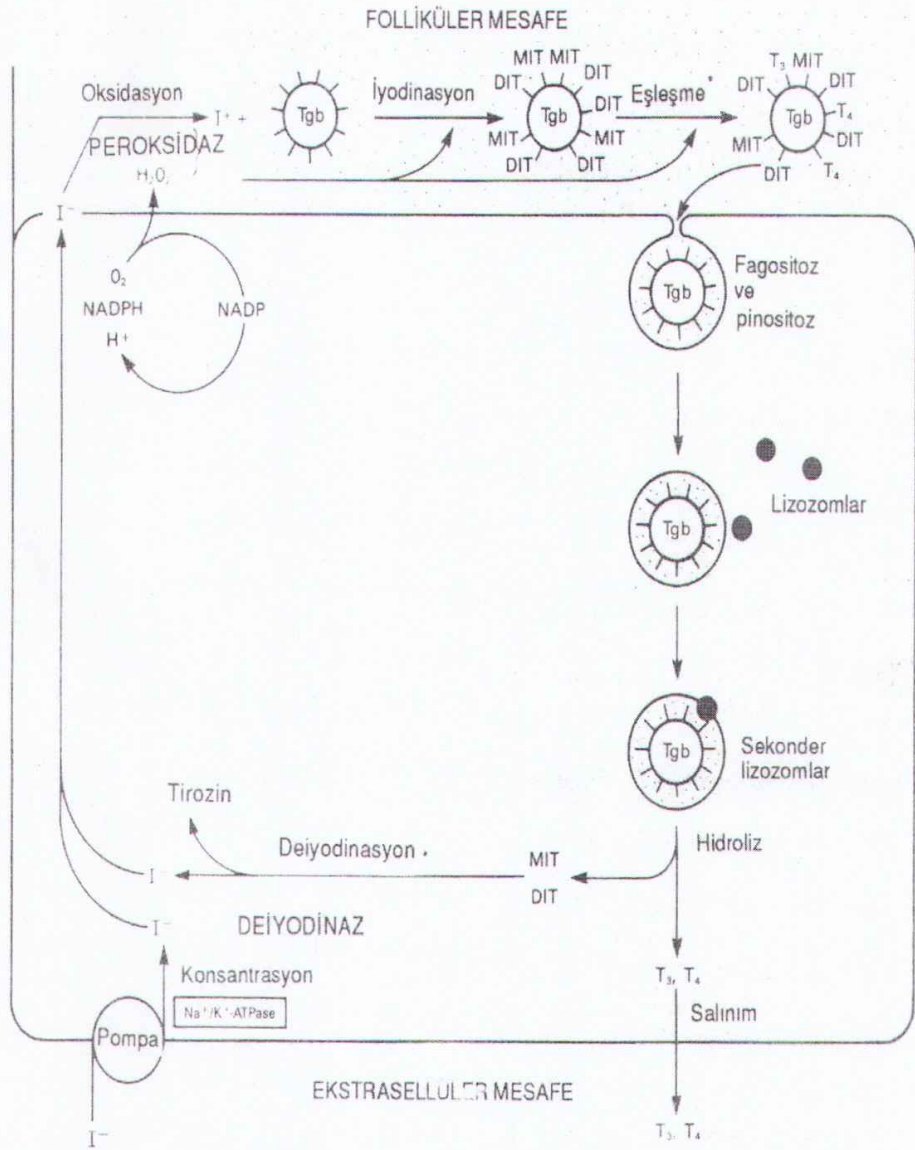
İodin tiroide inorganik ya da iyonik iodid formunda girer. Kaynağı tiroid hormonlarının deiodinasyonundan sağlanan iyot ya da yiyecekler, su ve ilaçlarla alınan iyottur. Diyetle iyot alımının 0.2 mg/gün olması yaklaşık olarak 40 nmol/L (0.5 µg/dl) olan plazma iyot konsantrasyonunun sürdürülmesi için yeterlidir.

Aktif tiroid hormonlarının sentez ve salınımı birbirini izleyen dört basamakta olur (Şekil-2).

- 1- İyodin'in tiroid hücresi içine taşınması. Tiroid/plazma konsantrasyon gradienti mevcuttur.
- 2- İyodidin yüksek değerlikli formlara okside olması, bir peroksidazca gerçekleştirilir. Organik iodyasyon işlemi hücre/kolloid yüzeyinde gerçekleşir ve yeni sentezlenen tiroglobulin buradan foliküler lümene ekzositoza uğrar. Monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) gibi peptid bağlı prekürsörlerin oluşumu bu sürece eşlik eder.
- 3- Üçüncü basamak iodyotirozinlerin peroksidaz yoluyla oksidatif kondenzasyonudur.
- 4- Son basamak serbest T_3 ve T_4 'ün kana salınımıdır. Endojen T_4 'ün dış halkasından 5'-iodinin enzimatik uzaklaştırılması ile tiroid dışı dokularda sağlanır

II.1.4.HORMON TAŞINMASI

Kanda T_3 ve T_4 hemen tümüyle plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur . Bağlanmaları yaklaşık şöyle olmaktadır: Üçte iki oranında bir glikoprotein olan tiroksin-bağlayan globuline; dörtte bir kadarı, tiroksin-bağlayan prealbümine; ve onda bir kadarı da albümine bağlanır. Kanda tiroksin bağlayan globulinin miktarı yüz mililitre plazmada 1-1.5 miligram kadardır, fakat tiroid hormonlarına afinitesi çok yüksek olduğu için hormonların çoğunu bağlayabilir. Bu bağlayıcı proteininin (ve öteki plazma proteinlerinin) afinitesi T_4 için T_3 'ten on kat daha fazladır. Bu fark ve T_4 'ün plazmadaki konsantrasyonunun T_3 'ten çok daha fazla olduğu dikkate alınırsa, proteine bağlı T_4 'ün, proteine bağlı T_3 'ten 60 kat daha fazla olduğu görülür.



Şekil-2:Tiroid folikülünde iyot metabolizmasının modeli

II.1.5. HORMON METABOLİZMASI

Tiroid hormonları hücreye girdikten sonra nihai olarak inaktivasyon ve atılımlarına yol açan reaksiyonlara neden olur. Bu hormonların adım adım yıkılımı tek tek iodid atomlarının ayrılması (monodeiodinasyon) sonucunda tironin nükleusunun açığa çıkmasıyla sonuçlanır. Total inaktivasyonun %70 kadarı deiodinasyonla olur. T_4 'ün %30 kadarının 5'-monodeiodinasyonu T_3 oluşumuna yol açar. T_3 metabolik olarak 3 kat kadar potent olduğundan T_4 'ün metabolik aktivitesinin tümü bu dönüşümle sağlanır. Normalde tiroid dışı dönüşüm kandaki ve tüm T_3 üretiminin %80'inini oluştururken, kalan %20 tiroid sekresyonundan gelir. Dolayısıyla T_3 oluşumunu engelleyen durumlar doku T_3 düzeylerini düşürür. Tiroid hormonlarının metabolizmasında ikinci ana yol, karaciğerde T_3 , T_4 ve metabolitlerinin glukuronat ve sulfatla konjugasyonudur. Tiroid hormonlarının %20 kadarı oksidatif deaminasyon ve alanin yan zincirinin dekarboksilasyonu sonucunda tetraiodo ve triiodo-tiroasetik aside dönüşür.

II.1.6. TİROİD HORMONLARININ ETKİ MEKANİZMALARI

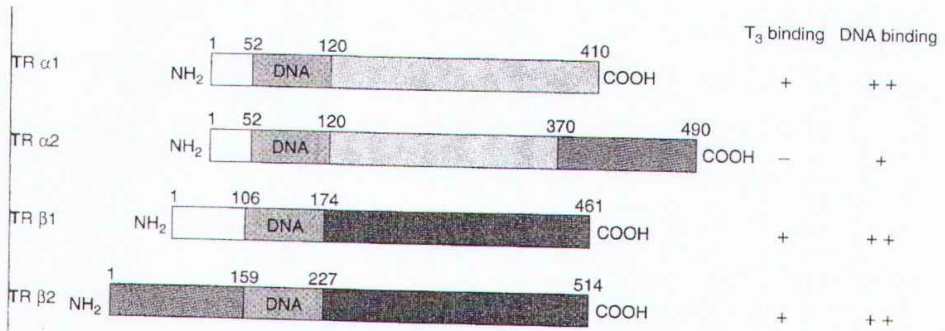
Tiroid hormonları, plazmada çoğu bağlı halde bulunur. Hücre çekirdeğindeki reseptörüne bağlanmak üzere hücre zarından pasif difüzyon veya özel taşıyıcı proteinlerle taşınan formu serbest formudur. Hücre içerisinde prohormon olan T_4 5'-deiodinaz aracılığıyla T_3 'e dönüştürülür. T_3 'ün hücre çekirdeğindeki reseptörü klonlanmıştır. Tavuklarda eritroblastosise neden olduğu gösterilmiş retrovirus, v-erbA,

glukokortikoidler, mineralokortikoidler, östrojenler, progestinler, vitamin D₃ ve retinoik asidin reseptörleriyle aynı aileye mensuptur.

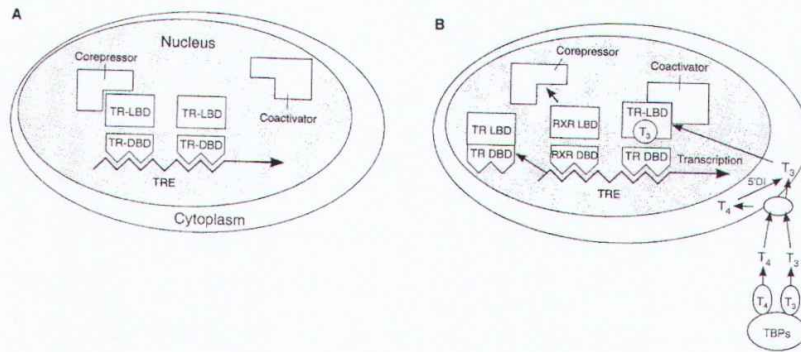
İnsanlarda tirod hormon reseptörü için alfa ve beta olarak adlandırılan iki gen vardır. TR α geni 17. kromozomda TR β geni 3. kromozomda yerleşmiştir. Her genin iki ürünü bulunur. Bunlar sırasıyla TR α 1, TR α 2 ve TR β 1, TR β 2'dir (Şekil-3). TR α 2 T₃'ü bağlamaz, muhtemelen T₃'ün etkisini inhibe ediyor gibi gözükmemektedir. Bu reseptörler farklı dokularda farklı miktarda bulunurlar. Örneğin beyinde TR α , karaciğerde TR β , kalpte ise her ikisi bol miktarda bulunur. TR β geninin bağlayıcı bölgelerindeki mutasyon sonucu tiroid hormonlarına genel dirençle karakterize Refetoff sendromu gelişir. Tiroid hormon reseptörünün cDNA'sı 1986'da klonlanmıştır (22).

Tiroid hormon reseptörleri T₃ yokluğunda DNA üzerindeki spesifik tiroid hormon cevap elementleri (TRES) bölgelerine bağlanır (Şekil-4). Hipofizde T₃-TR komplekslerinin TRES'e bağlanması, TSH β ve α altünitelerini sentezleten genlerin ekspresyonunu inhibe eder. Hipofiz TR'ü en yüksek konsantrasyonda içerirse de yüksek afinite de nükleer T₃ bağlayan tüm dokular TR α ve β reseptörlerini eksprese ederler. c-erb-A- β 1, beyin, karaciğer, kalp ve böbrekte yüksek konsantrasyonda bulunur.

TR-DNA etkileşiminin karmaşıklığı, tiroid reseptörün nükleer eşlerinin bulunmasıyla daha da artmıştır. TR 9-cis-retinoik asid reseptörüyle (RXR) heterodimer oluşturarak spesifik TRE konfigürasyonlarına bağlanır (23).



Şekil-3: Tiroid hormon reseptör α ve β gen ürünlerinin protein yapısı



Şekil-4: T₃'ün T₃ reseptörü ile etkileşim modeli

Hücre içerisinde 5'-deiodinaz tarafından oluşturulan T_3 nükleusa geçerek TR'üne bağlanır. TR T_3 'le bağlanınca kendisiyle dimerize olarak bir homodimer veya RXR gibi başka bir nükleer ortakla bir heterodimer oluşturur. TR TRE'e ligandla ya da ligandsız bağlanır. DNA'ya bağlı TR öbür transkripsiyon faktörleriyle kompleks oluşturarak pozitif ya da negatif transkripsiyonel düzenlemeyi sağlar. Etkinin hangi yönde olacağı muhtemelen spesifik TRE, ligand bağlanması, dimerizasyon ortağı ve diğer transkripsiyon faktörlerinin ortaklarının etkileşimine bağlıdır (24). TRE için konsensus nükleotid dizilimi AGGTCA olup östrojen cevap elementi (ERE) ile aynıdır. T_3 tarafından düzenlenen çeşitli genlerin analizi ile bu sekansın 3 ayrı tarzda düzenlenebileceği gösterilmiştir. Özellikle farklı baz sayılarında, tekrar tarzında dizilim, RARE, VDRE, RXR, PPAR gibi nükleer hormon reseptörleri ile aynıdır. Yakın zamanda insan yağ asidi sentaz geninin promoter bölgesinde de TRE'ler bildirilmektedir (25).

II.1.7. TIROİD HORMONLARININ SİSTEM VE DOKULARA ETKİLERİ

II.1.7.1. TERMOGENEZİS :

Tiroid hormonlarının termogenik etkisi eskiden beri bilinmektedir. Bu etkinin mekanizması konusunda 70'lerin ortalarında yapılan ve mitokondride tiroid hormon reseptörlerinin varlığına ilişkin çalışmalar daha sonra desteklenmemiş ve ADP/ATP translokazın tiroid hormon etkisinin hedefi olduğu ileri sürülmüştür. Bu proteinin kendisi total hepatik proteinin %1'ini oluşturacak kadar bol olmakla birlikte hepatosit mitokondrilerindeki T_3 bağlama yerlerinin azlığı ve beyin, dalak ve testiste bulunmaması ADP/ATP translokazın bu dokulardaki yüksek termogenik aktiviteyi açıklamasını imkansız kılmaktadır. Daha yakın tarihlerde kahverengi yağ dokusu üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve ratlarda ve insanlarda ayrılma proteinlerinin (UCP) T_3 ve β_3 adrenerjik reseptör üzerinden sempatik stimülasyonla ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir (26,27). Ratlarda belli koşullarda beyaz yağ dokusu (WAT) alanlarında kahverengi adipositlerin ortaya çıkabilmesi ve bunlarda UCP-1 mRNA düzeylerinin 130 kat kadar yüksek olabilmesine rağmen kilo kaybı cevabının korele olmaması (28,29), ratlarda termonötralizasyon koşullarında açlığa bağlı UCP-2 ve UCP-3 upregulasyonunun izlenmemesi (30) gibi raporlara karşılık obezite ile ilişkili olarak ayrılma proteinlerine olumlu rol atfeden yayınların varlığı (31-33) ayrılma proteinlerinin bazal ve stimüle enerji harcanmasındaki ve obezitedeki rolünün ne olduğunun açıkça söylenmesini henüz engellemektedir.

Çeşitli mekanizmalarla gerçekleşen metabolizma hızlanması hipertiroid kişilerde ortalama olarak %15 vücut ağırlığı kaybına yol açabilmektedir. Hipotiroidilerde ise bazal metabolizma hızında %40'a yakın azalma ve kilo artımı gerçekleşmektedir. Metabolizma hızındaki bu değişimin mekanizması henüz kesin olarak bilinmemektedir.

II.1.7.2. ÖN HİPOFİZ :

Daha önce de bahsedildiği gibi T_3 ön hipofizde genlerin transkripsiyonel regülasyonu ile TSH β ve α altünitelerinin sentezini azaltır. $TR\beta_2$ 'nin bu işlemdeki rolü daha baskındır.

II.1.7.3. BEYİN VE NÖRONAL DOKU :

Tiroid disfonksiyonlarının duygulanım ve davranış üzerine klinik olarak gözlenen etkilerinin moleküler mekanizması halen bilinmemektedir. Yakın zamana kadar çoğu araştırmacının beyin dokusunun tiroid hormonuna duyarsız olduğunu düşünmesine rağmen erişkin beyinde T_3 'e yanıt veren genler bulunmuştur. Fonksiyon ve önemleri halen açık değildir (34,35).

II.1.7.4. HİPOFİZ-GONADAL AKS :

Tiroid disfonksiyonlu kadınlarda menstrüel sorunların sıklığı ve hipertiroidizmli erkeklerde nadiren impotans bildirilmesi T_3 'ün bu süreçlerde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Tiroid hormon-östrojen reseptör etkileşimlerinin davranışsal değişimlere yol açtığı bildirilmektedir (35,36). Gonadal steroidlerin cinsiyet ayrımı olmaksızın üremeye bağlı davranışsal değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. T_3 - $TR\alpha$ tarafından represe bir durumda tutulan ve östrojenle kontrol edilen preproenkefalin geninin hipotalamik ekspresyonu da davranış değişimlerinde rol oynayabilir. T_3 ayrıca hipotalamik nöronlardaki

TR-ER etkileşimini bozarak östrojene bağımlı seksüel davranışı doğrudan antagonize edebilir.

II.1.7.5. LİPİD METABOLİZMASI :

Tiroid hormonunun lipogenez ve lipolizi stimüle ettiği ve yağ dokusundan türeyen yağ asidlerinin tiroid hormonlarına bağlı kalorigenezisin ana substratı olduğu bildirilmektedir. T_3 'le indüklenen erken lipojenik enzimler; malik enzim (malat dehidrogenaz), glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PDH) ve yağ asidi sentetaz (FAS)'dır. Bu enzimlerin genleri, ayrıca yüksek karbohidrat diyeti, insülin ve siklik AMP tarafından da stimüle edilir. Malik enzim geni TRE içermekte olup, T_3 tarafından transkripsiyonel olarak regüle edilir ve karaciğerde tiroid hormon etkisinin göstergesi olarak kabul edilebilir. T_3 , sitokrom P_{450} sistemi enzimlerinin ekspresyonunu da stimüle ederek bazı hormon ve ilaçların metabolizmasını hızlandırır. T_3 , serum kolesterolündeki azalmayı başlıca iki basamakta sağlar: VLDL reseptörünün ekspresyonunu normalde bulunduğu dokulardan kalp, yağ dokusu ve beyinde (iskelet kası hariç) stimüle eder ve HMG CoA redüktaz transkripsiyonunu hızlandırır. Bu mekanizmalar kolesterol sentezini arttırırsa da safra ile atılımındaki artış daha büyük olduğundan net olarak serum kolesterol seviyeleri düşer. T_3 kullanımının akut fazında serum apolipoprotein A-1 (Apo A-1) düzeyleri artarsa da kronik fazda bu etkilerinin sürdüğü şüphelidir (37). Ratlarda hipo ve hipertiroidi durumundaki enerji harcama farkının %6-10 kadarının lipogoneze bağlı olabileceği hesaplanmıştır.

II.2.TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

II.2.1.HİPOTİROİDİZM

Tiroid hormonlarının eksikliği ile karakterize klinik bir tablodur. Tanı genellikle serbest T_4 ve serbest T_3 azlığı, TSH'nin artmış olması ve klinik bulgularla konur. Hastalık, tiroid bezi, hipotalamus, hipofiz ve periferik dokuda tiroid hormonları direnci ile olabilir. İnsidans %0.5-%6 arasında, ortalama %3 oranında bulunur (38). Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Whickham çalışmasında 70-80 yaşları arasındaki popülasyonda 13.7/1000 oranında bulunmuştur. İyot eksikliği bulunan alanlarda %7 civarında görülmüştür (17,18,39,40).

En sık sebep Hashimoto tiroiditidir (%50 oranında) (18,39). Bundan başka; hipertiroidizm tedavisi esnasında yapılan antitiroid ilaç tedavisi, cerrahi sonrası ve radyoaktif ilaç kullanımı sonrasında da oluşabilir.

II.2.1.1. KLİNİK

Tiroid hormonları eksikliği, tüm vücudu etkiler. Ancak semptomlar hastadan hastaya ve tiroid hormonları eksikliği derecesi ile ilgilidir. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, artralji, miyalji, kas krampları, soğuk intoleransı, konstipasyon, letarji, kuru deri, baş ağrısı, menoraji, ödem, horlama, kilo artışı, depresyon, konsantrasyon kaybı şikayetleri olabilir (41,42).

Fizik muayenede donuk bakış, tırnak ve saçlardaki parlaklık azalması, kaşlarda dökülme, periorbital ödem, ciltte kalınlaşma, dilde büyüme, seste kabalaşma, vücut ısısında azalma, mental durum değişiklikleri, derin tendon reflekslerinde azalma, hipotermi, %20

vakada diyastolik hipertansiyon, serebellar ataksi, periferik nöropati, karpal tünel sendromu, depresyon ve psikozlar görülebilir. Bunların yanında plevral, peritoneal, perikardiyal effüzyon, bradikardi, nazal konjesyon, gode bırakmayan ödem görülebilir (43).

II.2.1.2 LABORATUVAR

Hipotiroidili olguların % 95'inde serum kolesterol düzeyleri artmış, karaciğer enzimlerinde ve kreatinin kinazda artış, prolaktin seviyesinde yükselme, hipoglisemi, tiroid otoantikörleri, anemi (normokrom, normositer, megaloblastik ya da mikrositer anemi) görülür. Hipotiroidili hastalarda gastrik mukozaya karşı oluşmuş antikörler sonucunda pernisiyöz anemi oluşur. Bu hastalarda artmış menstrüel kanamalar sonucu demir eksikliği anemisi görülebilir. Hipofiz boyutlarında artma sonucu sellada genişleme, kardiomegali bulunabilir. EKG bulguları olarak ta; sinüs bradikardisi, Q-T mesafesinde uzama, QRS voltajında düşüklük, nonspesifik ST değişiklikleri saptanabilir (44).

Ayrıca gastrointestinal sistemin motilitesinin azalmış olmasından kaynaklanan paralitik ileus ve miksödem megakolonu oluşabilir. Böbrek serbest su atılımındaki bozukluk sebebi ile uygunsuz ADH sendromu ve hiponatremi gelişebilir. İntrestisyel alana hidrofilik moleküller, hyaluronik asit ve diğer glikozaminoglikanlar birikir ve ödem oluşur. Bu durum çizgili kas ve kalpte de oluşabilir (45). Ödem erken dönemde bulgu veren bir semptomdur. Hipotiroidizmdeki bu ödem venöz yetmezlikten ziyade artmış kapiller permeabiliteye bağlıdır.

Hipotiroidizmde glukozun non-oksidatif yıkılımı artmıştır ve 2-3 difosfogliserat düzeyi düşmüş, Hb-O₂ ayrışım eğrisi sola kaymış ve dokulara O₂ sunumu azalmıştır. Bu durum hipotiroidizmdeki halsizlik,

yorgunluk ve konsantrasyon güçlüğüne açıklar. Hipotiroidizmde norepinefrin düzeyi artmış, epinefrin değişmemiştir. Norepinefrinin $\alpha 1$ stimulan etkisi vardır ve koroner arterde vazospazm yapar (46).

II.2.1.3. SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZM

Serum serbest T_3 , T_4 değerlerinin normal, TSH'ın artmış olduğu durumu ifade eder (18,46). Hastalar genellikle asemptomatiktir. Prevalansı % 2-8 arasında değişir. Kadınlar, erkeklerden 2 kez daha fazla etkilenir. Erkeklerde % 2-8 arasında kadında %7.5 oranında ve 60 yaşın üzerinde %16'lara ulaşabilir (47).

Bazı araştırmacılara göre subklinik hipotiroidizmde biyokimyasal anomali ve organ disfonksiyonları mevcut değildir. Ancak bazı araştırmacılara göre de bu tablo dikkate alınmazsa, TSH ve antitiroid antikörleri da yüksek ise yılda %4 oranında aşikar hipotiroidizm gelişir. Genellikle yıllık %5 oranında aşikar hipotiroidizm gelişir, ama değişik çalışmalarda değişik sıklıkta klinik tiroid hastalıkları geliştiği gösterilmiştir. Bir çalışmada TSH değeri $>20 \mu\text{U/ml}$ ve tiroid hormonları normal olan 60 yaşın üzerindeki hastalarda 4 yıllık takipte %80 oranında aşikar hipotiroidizm geliştiği bildirilmiştir (48). Diğer bir çalışmada vakaların 4-8 yıllık takiplerinde %20-50 oranında aşikar hipotiroidizm geliştiği saptanmıştır (49). Bir çalışmada 60 yaşın yukarısında 12 aylık takipte, hastaların %17'sinde aşikar hipotiroidizm gelişmiş, %5.5 ötiroid olmuş ve %7.6'sında subklinik hipotiroidizm devam etmiştir (50-52).

Anormal lipid profili olan hastalar major depresif rahatsızlığı olan 65 yaşın üzerindeki kadın hastalar, kendisinde ve ailesinde tiroid hastalığı olanlar, guatrı olanlar, yakın zamanda gebelik hikayesi olanlar,

otoimmün endokrin hastalığı olanlarda subklinik hipotiroidizm araştırılmalıdır (46,52).

Klinik: Hastalar genellikle asemptomatiktir ya da az sayıda şikayetleri olmaktadır. Bir çalışmada halsizlik, yorgunluk, soğuk intoleransı, kas krampları, ötiroid gruba göre iki kat fazla bulunmuştur, tedavi ile semptomlarda %50'den fazla azalma olmuştur (18). Yorgunluk sebebi olarak kastaki mitokondriyal bozukluk gösterilmiştir (50,53).

Aşkar hipotiroidizmde lipid metabolizması etkilenir (18,54). Total kolesterol, LDL, trigliserit düzeyleri yükselir (55,56). Subklinik hipotiroidide hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz düzeyi normaldir (56,57). Klinik hipotiroidide ise hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz seviyesi azalmıştır (58). LDL yüksekliği üretimden daha çok klirensin azalmasına bağlıdır. Subklinik hipotiroidizmde bazı çalışmalarda lipid parametrelerinde kontrol grubuna göre fark gözlenmezken bazılarında LDL kolesterol seviyesi yükselmiş, HDL kolesterol seviyesi ise azalmıştır. Hastalar ötiroid olunca değişiklikler minimal olmuştur (18,59). LDL kolesterolün yükseldiği, HDL kolesterolün azaldığı ve hipertansiyonun da olduğu durumlarda aterosklerotik kalp hastalığı artmıştır (18,60,61).

Bir çalışmada kolesterol seviyesi yüksek olan bireylerde 2-3 kez daha fazla hipotiroidizm gözlenmiştir (40). Hiperlipidemisi olan subklinik hipotiroidili hastalarda tedavinin etkinliği tartışmalıdır. TSH değeri $>40 \mu\text{U/ml}$ ise kolesterol seviyesindeki değişiklikler daha fazla olmaktadır (48). Lipoprotein a seviyesi subklinik hipotiroidizmde değişmemektedir (18).

Subklinik hipotiroidizmde bilişsel fonksiyonlar da etkilenmiştir. Depresyon ve psikozlar görülebilir. Depresyon %56 oranında gözlenmiştir (18). Bu vakalarda tedaviye verilen cevap artmıştır. Bilişsel fonksiyonların ve hafızanın tedavi sonrasında düzeldiği görülmüştür (18,53).

Tedavi: Tedavi bireyselleştirilmelidir. TSH seviyesi artmış, antitiroid antikor pozitif ve aşikar hipotiroidizme gidiş mevcutsa tedavi önerilir. Sadece TSH yüksekliği mevcutsa bu durumda tedavi tartışmalıdır. TSH $>10 \mu\text{U/ml}$ ise tüm vakalar tedavi edilmeli, TSH seviyesi $5-10 \mu\text{U/ml}$ ise tedavi tartışmalıdır (50). Tedavi ile lipid metabolizması aşikar hipotiroidizmde yükselir. Ancak subklinik hipotiroidizmde farklı sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada kolesterol seviyesi %6 oranında azalmıştır (53).

Sistolik zaman intervalleri, sinir iletimi, serum lipid düzeyi, bilişsel fonksiyonlarda tedavi ile düzelme gözlenir (18,62). Hastalar tedavi edilmeyecekse aşikar hipotiroidizme gidişi engellemek için sıkı takip edilmelidir. Tedavi ile hastada aritmiler, angina pectoris gelişebilir. Kemik mineral dansitesinde azalmalar gözlenebilir (18,40,48,63).

II.2.1.4 HİPOTİROİDİNİN İNSÜLİN DİRENCİ VE REZİSTİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Hipotiroidizmin insülin direncinde baş aktör olan rezistin seviyeleri üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir (64). Bu bilgiye rağmen rezistinin tam olarak hangi mekanizmayla insülin direncine neden olduğu açık değildir. Rezistin daha çok karaciğer insülin direncinde rol oynamaktadır (65,66). Bir başka çalışmada ilaca bağlı hipotiroidik ratlarda rezistin düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (67). Diğer bir

çalışmada ise hipotiroidik hastalarda serum rezistin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (68). Bu konuda şu ana kadar yapılan çalışmalarda bir fikir birliği yoktur.

II.3. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için pankreas β hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan özgün reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında oluşabilecek bir aksama organizmanın insüline yanıt vermesini bozacaktır.

Organizmada temel enerji kaynağı olan glukoz sinir hücreleri gibi nadir bazı dokular dışında hemen tüm dokularda insülinin yönlendirmesiyle hücre içine girer. İnsülin direnci insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmuş olduğunu anlatan bir deyimdir. Mutlak insülin direnci yaşamla bağdaşmayacağından bu nisbi bir dirençtir.

İnsülin direncinin derecesi kişiden kişiye değişir. İnsülin direnci olan bireylerde belirli bir biyolojik fonksiyonun yerine getirilebilmesi için ihtiyaç duyulan insülin miktarı artmıştır(69). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji

retmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz uptake'ı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenebilmesi için β hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de 1.5-2.0 kat hatta bazen daha da yüksek bir seviye oluşur.

II.3.1.İnsülin Direncinin Görüldüğü Durumlar

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite, yüksek yağlı diyet), bazı metabolik bozukluklarda (Tip 2 DM, kontrolsüz tip 1 DM, diyabetik ketoasidoz, ağır malnütrisyon, obezite, dislipidemi, overyen disfonksiyon, esansiyel hipertansiyon, hiperürisemi, insülin tedavisi sonucu gelişen hipoglisemi, aşırı alkol kullanımı), bazı endokrin hastalıklarda (tirotoksikoz, hipotiroidi, Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, oral kontraseptifler, beta blokerler, diüretikler) görülebilen bir durumdur.

II.3.2. İNSÜLİN DİRENCİ ETYOLOJİSİ

İnsülin direnci birçok fizyolojik, patofizyolojik, genetik, ve edinilmiş bozukluklarla ilişkilidir.

İnsülin Direnci Nedenleri:

1 - Beta hücresinin anormal ürün sekresyonu

a) Anormal insülin molekülü

b) Proinsülinin insüline yetersiz dönüşümü

2 -İnsülin Antagonistleri

a) Hormonal antagonistler (glukokortikoidler, büyüme hormonu, katekolaminler, glukagon, plasental laktojen)

b) Hormonal olmayan antagonistler (serbest yağ asidi, antiinsülin antikolarlar, antireseptör antikolarlar, amilin, TNF- α)

3- Hedef doku defekti

a) İnsülin reseptör defekti

b) Postreseptör defektleri

II.3.3.İNSÜLİN DİRENCİNİ ORTAYA KOYMAK İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

İnsülin direncini ölçmek amacıyla birçok araştırmacılar tarafından, doğrudan yada dolaylı olarak birçok yöntem geliştirilmiştir.

1- DOLAYLI YÖNTEMLER:

İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi:

- Açlık insülin düzeyi
- Açlık insülin/glisemi oranı
- Açlık insülin/C-peptid oranı
- OGTT de, 1. saat insülin düzeyi
- OGTT de, 1. saat insülin/glisemi oranı

2- DOLAYSIZ YÖNTEMLER:

İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi:

a- İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen metodlar:

- Homeostasis model assestment (HOMA)
- Continuous infusion of glucose with model assestment (CIGMA)
- Minimal model (sık aralıklı IVGTT)

- Hiperglisemik klemp
- b- Sadece insülin direncini ölçen metodlar:
- Öglisemik hipereinsülinemik klemp testi
- İnsülin tolerans testi.

İNSÜLİN DİRENCİNİN DOLAYLI ÖLÇÜMÜ

Açlık insülin düzeyleri:

Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi >13 mU/ml olanların %74 ünde; >18 mU/ml olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır.

İnsülin, glukoz ve C-peptid oranlarına göre insülin direnci:

Pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren populasyon çalışmalarında hastalardan elde edilen açlık insülin, C-peptid ve glukoz değerlerini birbirleri ile oranlayarak insülin direnci varlığı hakkında fikir edinilebilir. Oranlar periferik insülin direnci ölçümünde altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile karşılaştırıldıklarında güçlü bir korelasyon gösterirler ($p<0.01$)

-İnsülin (pM) / glisemi oranı (pM) >22

-Glisemi (mg/dl) / insülin (mU/ml) oranı <6

-İnsülin (pM) / C-peptid (pM) oranı >0.1 bulunması, hastada periferik insülin direnci olduğunu göstermektedir.

OGTT'de 1.saat insülin düzeyi:

Normal bireylerde OGTT'de glukoz verilmesinden 1 saat sonra insülin düzeyi 150 mU/ml'nin altındadır. Bunun üzerindeki insülin değerleri insülin direncini gösterir.

İnsülin tolerans testi:

İnsülinin İV verilmesini izleyerek lineer olarak azalan glisemi düzeyi insülin duyarlılığını yansıtır. Oniki saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp 0.05 – 0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin İV verildikten sonra 0., 3., 6., 9., 12., ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı($t_{1/2}$) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur.

İNSÜLİN DİRENCİNİN DOLAYSIZ ÖLÇÜMÜ

Homeostasis Model Assesment (HOMA):

Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile Beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta populasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. On saat mutlak açlık sonrası, 5 dakika ara ile alınan 3'er kan örneğinin ortalaması glukoz mmol/litre, insülin mU/ml, c- peptid mmol/litre birimlerine dönüştürülerek yapılan hesaplamalarda Beta hücre fonksiyonlarında(%B) ve insülin direnci(R) hakkında bir bilgi verir. HOMA, HECT ile normal bireylerde ($r:0.83$, $p<0.0001$) ve diyabetik hastalarda ($r: 0.92$, $p<0.0001$) güçlü korelasyon gösterir. Testin en önemli dezavantajı varyasyon katsayısının yüksek oluşudur. (B için %32; R için %31) (70).

II.4. REZİSTİN

II.4.1. REZİSTİNİN YAPISI VE SENTEZİ

İnsan rezistini 12.5 kDa ağırlığında, 108 aminoasit içeren bir peptiddir. Dolaşımında birbirine disülfid bağıyla bağlı iki adet 92 aminoasitlik polipeptitten oluşan dimerik proteinler şeklinde bulunur (71). İlk kez Holcomb ve arkadaşları 2000 yılında gen ailesini ve onun dokuya özel dağılımını açıkladılar (12). Deneysel olarak astım oluşturulan ve normal farelerden alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinde astımlı akciğerlerde artan bu protein FIZZ1 (found in infalmonary zone 1) ya da diğer adıyla RELM α (resistin like molecule α) olarak adlandırılmıştır. Ayrıca bir diğer homolog protein FIZZ2 veya RELM β intestinal kript epitelyumunda bulundu. Daha sonra Steppan ve meslektaşları intestinal tümörün hızlı çoğalan epitelyum hücrelerinde RELM β /FIZZ2'nin ekspresyonunun arttığını göstermesiyle bu veri desteklenmiş oldu (14). RELM her ne kadar akciğer dokusunda bulunmuş olsa da, aynı zamanda yağ dokusunda da üretilmektedir.

Üçüncü homolog (FIZZ3), diğer adıyla rezistin ya da ASSF (adipocyte spesific secretory factor) 2002 yılında yağ dokusu spesifik homolog olarak bildirildi (72). Steppan ve meslektaşları 2001 yılında serum rezistin seviyelerinin tip 2 diyabetlilerde artmış olduğunu, obezite ve insülin direnci ile rezistin arasında ilişki olabileceğini iddia etmişlerdir. Farelere rekombinant rezistin enjeksiyonu glukoz toleransını azaltırken, rezistinin anti-rezistin antikorlarla etkisiz hale getirilmesinin insülinin etkisini arttırması bu görüşü destekledi.

II.4.2 REZİSTİNİN FONKSİYONU

Rezistin ve homologlarının fonksiyonları hakkında şu ana kadar çok az bilgi vardır (73). Adipositler daha fazla yağ molekülü depolayıp büyüdükçe vücudun insüline duyarlılığını değiştiren birtakım hormonlar salgılamaktadır. Serbest yağ asitleri ve TNF- α insülin direncine yol açarken vücudun enerji dengesini ayarlayan leptin insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Tiozoladinedion grubu ilaçlar insülin direncini azaltmaları nedeniyle tip 2 diyabetin tedavisinde sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar antidiyabetik etkilerini muhtemelen, adipositlerden rezistin salınımını azaltmaları sayesinde sağlıyor gibi gözükmektedir (Şekil-5).

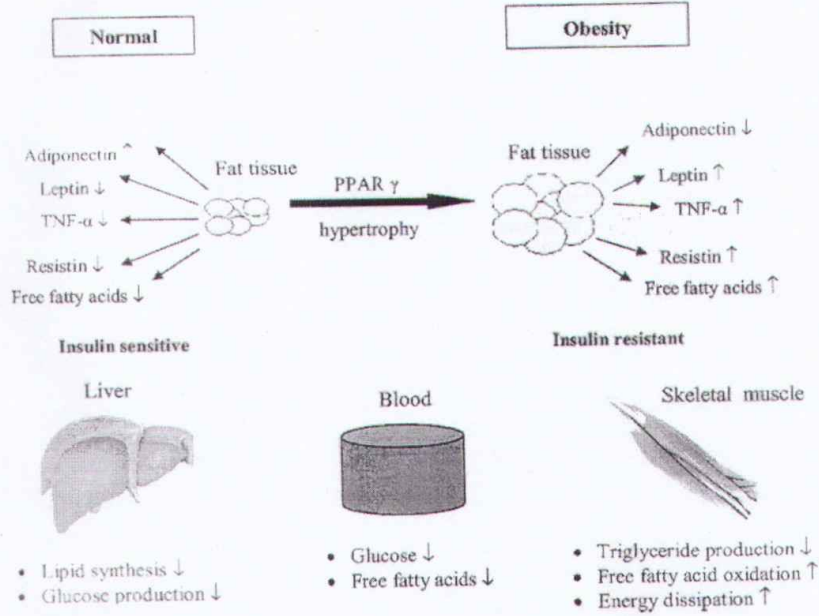
Daha önce yapılan çalışmalarda hayvanlarda yüksek yağ içerikli diyetle obezite elde edildikten sonra leptin gen mutasyonu (ob/ob) ya da leptin reseptör gen mutasyonu (db/db) varlığında serum rezitin seviyelerinin arttığı görülmüştür. Rezistin farelerde serum glukoz ve insülin seviyelerini arttırarak insülin infüzyonuna hipoglisemik cevabı bozmaktadır. Ek olarak obez farelerde anti-rezistin antikorları serum glukoz seviyesini azaltmakta ve insülin duyarlılığını düzeltmektedir (74). Rezistin 3T3-L1 adiposit kültürlerinde, insülin aracılıklı hücrelere glukoz alımını baskılamaktadır. Bu etki anti-rezistin antikorları ile engellenmektedir. Bu bilgiler ışığında rezistinin insülin direncine yol açtığını ve hiperrezistineminin obez farelerde glukoz duyarlılığını bozduğunu söyleyebiliriz (75). Bazı çalışmalarda gösterilen tiozoladinedion grubu ilaçların rezistin sekresyonundaki baskılayıcı etkisi bu ilaçların insülin direncini kırıcı etkisini sağlıyor olabilir. Şu ana kadarki bilgilerle bunu söylemek için henüz erken olduğunu da belirtmek gerekir. Way ve meslektaşları (76), Moore ve arkadaşları (77)

Increased serum adiponectin:

- Anorexia nervosa
- Type-I diabetes
- Chronic renal failure

Decreased serum adiponectin:

- Type-II diabetes
- Coronary artery disease



Şekil-5: Tiozoladinedion grubu ilaçların PPAR γ reseptörleri üzerinden adipositler üzerine etkileri

ve Le Lay ve arkadaşları(78) diyetle indüklenmiş obezitesi, hipertrigliseridemisi, hiperinsülinemisi, hiperglisemisi ve hipertansiyonu olan farelerde düşük rezistin mRNA seviyeleri bildirmişlerdir.

Rezistinın insanlardaki görevi henüz kesinlik kazanmamıştır. Yapısal olarak tam benzerliğin olmaması, üç mürin rezistin izoformlarından birinin insanlarda olmayışı, insanlardaki rezistinın

farelerdekinden farklı bir fizyolojik rolü olabileceğini düşündürmektedir. Rezistin genindeki farklılıklar üzerine yapılan genetik çalışmalardaki sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. Bundan başka insan adipositlerinde rezistin mRNA seviyeleri oldukça düşüktür ve insanlardaki obezite ve insülin direnciyle ilişkisiz gibi görünmektedir. Bu bilgilere dayanılarak rezistinin insanlardaki fonksiyonunun belirsiz olduğu söylenebilir (16,79).

Vücut ağırlığı ve yağlanma ile insülin direnci ve rezistin mRNA konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Rezistin yağ dokusunun stromovasküler bölümünde ve periferik kan monositlerinde üretilmektedir. İnsanlar ile fareler arasındaki türe özel farklılık insanlarda rezistinin preadiposit kültürlerinde yüksek miktarlarda bulunurken olgun yağ hücrelerinde zor tespit edilecek kadar düşük miktarda bulunmasından kaynaklanıyor olabilir (80). Bu yüzden insanlarda rezistin ve FIZZ/RELM ailesinin diğer üyelerinin rolü keşfedilmeyi beklemektedir. Bu proteinlerin hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rolü olabilir. Ayrıca FIZZ1/RELMα gen ürünlerinin inflamasyon bölgesinde, rezistin de inflamatuvar hücrelerde bulunuyor olması obezitede ki inflamasyonda rolleri olduğuna dair bir kanıt olabilir (81).

Rajala ve arkadaşları FIZZ/RELM ailesinin biyolojik fonksiyonlarını açıklama da öncü olmuşlardır (65). Farelere rekombinant rezistin ve RELMβ verilmesi hepatik insülin duyarlılığında ve glukoz metabolizmasında bozulmaya yol açmıştır. Hepatik glukoz metabolizmasının bozulmasına yol açan ilk basamak artmış glukoz üretimidir. İlginç olarak klemp testinde periferik glukoz tüketiminde bir değişiklik görülmemiş. Bu da bize en azından deneysel koşullarda

rezistinin periferik glukoz tüketimi üzerine etkisi olmadığını gösterir. Bu çalışma rezistinin ve RELM β 'nin akut etkilerinin bilinmesi açısından çığır açmıştır. Yine bu bulgulara dayanılarak rezistin ve RELM β 'nin ince barsak, karaciğer ve yağ dokusu arasında bağlantı sağladığı iddia edilebilir. Ancak yine de bu bulguların fizyolojik ve patofizyolojik koşullardaki doğruluğu ispatlanmayı beklemektedir.

II.4.4. REZİSTİNİN KLİNİK ANLAMI

Rezistinin insanlarda obezite ve insülin direncindeki rolü tartışmalıdır. Obez bireylerde zayıf bireylere göre daha yüksek serum rezistin protein seviyeleri bulunmaktadır ve rezistin ile VKİ arasında pozitif korelasyon vardır. VKİ insülin direncinin anlamlı bir prediktörü iken rezistinin VKİ'ne göre ayarlanması değildir. Bu bilgiler ışığında rezistinin insan yağ dokusunda ve kanda bulunduğu ve obez bireylerde anlamlı olarak daha yüksek serum rezistin seviyeleri olduğu söylenebilir.

II.4.5. REZİSTİN VE İNSÜLİN DİRENCİ

Normal farelere rezistin verilmesi bozulmuş glukoz toleransı ile sonuçlanır. Ayrıca hayvan modellerine deneysel olarak oluşturulan obezite ilişkili insülin direnci durumunda rezistinin immünonötralizasyonu, kan şekerinde ve insülin direncinde düzelmeye neden olur. Bazı çalışmalarda tiyazolidinedionlarla tedavi sonrası rezistin gen ve polipeptid ekspresyonunda azalma meydana geldiği gösterilmiştir. Bu verilerle yağlanmanın nasıl insülin direncine yol açtığı açıklanabilir. Rezistinin moleküler düzeydeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Farelerde yakın zamanda yapılan bir çalışmada insülin hepatik glukoz üretimi üzerindeki inhibitör etkisini engellediği gösterilmiştir(65). Başka çalışmalarda rezistin ile insülin direnci ve

obezite arasındaki ilişkinin rezistin gen ekspresyonunda azalma şeklinde ifade edilmesi tartışmalara yol açmıştır(76,82,83).

Rezistin insan yağ dokusunda sentezlenir ancak insülin direncindeki rolü kesinlik kazanmamıştır. Abdominal cilt altı ve omental yağ dokusundaki rezistin mRNA ve gen ekspresyonunun benzer olduğu bulunmuştur fakat periferik yağ dokusu ile kıyaslandığında abdominal yağ dokusunda rezistin gen ekspresyonu daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu obezite ile tip 2 diyabet gelişmesi arasındaki ilişkiye destek verir niteliktedir. Bu buluş biyopsi örneklerinde kas hücreleri, yağ hücreleri ve yağ dokusunda rezistin bulunamadığını bildiren çalışma sonuçları ile çelişmektedir(16,84). Bu çalışmalardaki farklı sonuçların sebebi belli değildir. Nedenlerden birisi insan ve fare rezistini arasındaki %59 moleküler benzerlik olabilir(15). Benzerliğin az olması endokrin fonksiyonlarda önemli farklılıklara neden olabilir. Ayrıca rezistin seviyesinin düşük bulunmasının diğer bir nedeni obezitede artarak rezistin gen ekspresyonunu baskılayan insülin ve TNF- α olabilir.

Obezite ile insülin direnci arasındaki köprünün rezistin olup olmadığı halen araştırılmaktadır. Rezistinin normal ve anormal fizyolojideki rolü netlik kazanmamıştır.

II.4.6. REZİSTİN VE İNFLAMASYON

Rezistin öncelikle insülin direncinden sorumlu olduğu düşünülmüşse de, inflamatuvar olaylarda rol aldığına dair gittikçe daha fazla kanıt ortaya çıkmaktadır. TNF- α , IL-6, lipopolisakkarit (LPS) gibi bazı pro-inflamatuvar ajanlar rezistin gen ekspresyonunu etkileyebilir. İnsan periferik kanındaki mononükleer hücrelerde TNF- α rezistin mRNA ekspresyonunu artırır(85). Ancak TNF- α seviyesinin 3T3-L1

adipositlerde tedaviyle azalması sonucu rezistin mRNA ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (72,86,87). Bu karmaşıklığın nedeni kullanılan hücre tiplerinin farklı olması olabilir. Yine IL-6'nın periferik kandaki mononükleer hücrelerde rezistin mRNA ekspresyonunu arttırdığı(85) ancak 3T3-L1 adipositlerde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir(72). Lipopolisakkarit beyaz yağ dokusunda lökositlerde ve 3T3-L1 adipositlerde rezistin mRNA ekspresyonunu artırırken farelerdeki beyaz yağ dokusunda tam tersine azaltmıştır(88). Aksine Rajala ve arkadaşları LPS'in 3T3-L1 adipositlerde herhangi bir etkisinin olmadığını ve farelerdeki yağ dokusunda rezistin mRNA ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir(72).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda rezistinin insanlarda mononükleer hücrelerde IL-6 ve TNF- α seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (89). Rekombinant insan rezistinin hem insan hem de fare makrofajlarına verilmesi sonucu pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-12 ve TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir (90).

Rezistin ile inflamasyon arasında ilişki olduğunu gösteren diğer kanıtlar; inflamasyonu olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek rezistin seviyesi olması, ciddi inflamasyonu olan bireylerde serum rezistin seviyesi ile inflamatuvar belirteçler arasında doğrusal orantı olması, obstrüktif uyku apne sendromu olan bireylerde IL-6 ve ICAM-1 seviyesi arasında anlamlı ilişki gösterilmesi, ateroskleroza olan bireylerde TNF- α reseptör 2, IL-6 ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ile rezistin seviyesi arasında doğrusal bir orantının olduğunun bildirilmesi ve yakın zamanda değişik patofizyolojik koşullarda serum C-reaktif protein ile serum rezistin seviyesi arasında doğru orantı olduğunun gösterilmesi olarak sayılabilir.

II.5. HİPOTİROİDİ VE SERUM C-REAKTİF PROTEİN

Klasik bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) düşük dereceli inflamasyonun önemli bir belirtecidir ve yüksek CRP seviyesinin bazı çalışmalarda ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik hipotiroidide hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve yüksek LDL seviyesi nedeniyle hızlanmış aterosklerozdan dolayı artmış bir kardiyovasküler mortalite riski söz konusudur (91,92). Subklinik hipotiroidili bireylerde yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Kardiyovasküler riskin arttığını ya da tam tersine değişmediğini (93-96) bildiren yayınlar vardır. Tüm hastalarda bu riskin artmaması akla sorumlu olabilecek başka faktörlerin varlığını getirmiştir. İnflamasyonun aterosklerozun ilerlemesi ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Akut doku hasarı ya da enfeksiyon durumunda serum CRP seviyesi dalgalanmalar gösterir. Son yıllarda serum CRP seviyesindeki orta derecede artışın artmış kardiyovasküler risk ile birlikteliği serum CRP seviyesine göre kardiyovasküler riskin belirlenebileceğini gündeme getirmiştir. Kushner ve Sehgal (93) CRP'yi kardiyovasküler risk açısından tarama testi olarak önermişlerdir. Christ-Crain ve ark. (97), Tuzcu ve ark. (98) hipotiroidili bireylerde serum CRP seviyesinin arttığını ve bu durumun artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğunu bildirseler de bu konuda yapılan çalışmalar henüz yetersizdir.

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği) bünyesinde, Haziran 2005– Ekim 2006 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu çalışmaya 18-76 yaşları arasında 20 klinik hipotiroidili (7 erkek, 13 kadın), 20 subklinik hipotiroidili (3 erkek, 17 kadın) olmak üzere toplam 40 hasta ve 60 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. Bilinen diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan olgular, insülin duyarlılığını arttıran ve yağ dağılımını etkileyen ilaç alanlar, malign hastalığı, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetersizliği olan olgular, cushing sendromu, akromegali gibi endokrinopatisi olan olgular, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen olgular çalışmaya alınmamıştır. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komite tarafından bu çalışma protokolü onaylanmıştır . Bütün hastalardan onay alınmıştır.

Olgular subklinik ve klinik hipotiroidi olarak 2 gruba ayrılmıştır. sT3, sT4 düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksek olan olgular klinik hipotiroidi olarak kabul edilmiştir. sT3, sT4 düzeyi normal olup, Anti-TPO düzeyi yüksek olan olgularda TSH düzeyi 5 mIU/ml'nin üzerinde olan olgular, Anti-TPO düzeyi normal olan olgularda TSH düzeyi 10 mIU/ml'nin üzerinde olan olgular subklinik hipotiroidi olarak kabul edilmiştir.

Tüm olgulara tanı sırasında ve tedavi ile ötiroid olduktan en az 6 ay sonra olmak üzere toplam 2 kez aşağıdaki işlemler uygulanmıştır.

Kilogram (kg) cinsinden ağırlıkları ve santimetre (cm) cinsinden boyları ölçüldü (hafif kıyafetler ve ayakkabısız olarak). Beden kitle

indeksi (BKİ), ağırlık (kg) / boy (m^2) formülü ile hesaplandı. Bölgesel yağ dağılımı ölçütü olarak bel çevresi kaburgalar ve iliak krest arasındaki en ince yerden ve kalça çevresi gluteal çıkıntının en fazla olduğu yerden cm cinsinden ölçüldü; bel / kalça oranı (B/K) hesaplandı. 30 dakikalık istirahat sonrası kan basıncı ölçüldü.

Serum lipid profili bütün olgulara en az 12 saatlik gece açlığı sonrası serum kan şekeri, serum total kolesterol (Total-K) , yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) ve trigliserit(Tg) düzeyleri Abbott-Aeroset marka otoanalizör ve orijinal kitler kullanılarak ölçüldü. Serum CRP düzeyine immunoturbidimetrik yöntemle Roche Hitachi P800 cihazında bakıldı. sT3, sT4, TSH, Anti-TG, Anti-TPO düzeyleri kemilüminesans yöntemiyle Roche Hitachi E170 cihazında ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR yöntemi ile değerlendirildi. 12 saatlik açlık sonrası 0, 5, ve 10. dakikalarda insülin ve kan şekeri örnekleri alındı ve değerlerin ortalaması hesaplandı. HOMA-IR: açlık glukozu (mmol/litre) x açlık insülini ($\mu U/ml$)/22.5 formülüne göre saptandı. Rezistin düzeyi ELİSA yöntemiyle Phoenix Pharmaceuticals Inc. Belmont, California kitleri kullanılarak Roche Hitachi E170 cihazında çalışıldı.

Tüm olgulara temel işlemler yapıldıktan sonra 1.6 $\mu g/kg$ L-Tiroksin tedavisi başlandı. Tedaviye başlandıktan 6 hafta sonra tiroid hormon düzeylerine bakıldı. Ötiroid hale gelmeyen olgularda doz 0.25 mg arttırıldı ve doz artımından 6 hafta sonra tiroid hormonları tekrarlandı. Olgular ötiroid olduktan en az 6 ay sonra, tedavi öncesi yapılan fizik muayene yöntemleri ve laboratuvar ölçümleri tekrarlanmıştır. Bu işlemler kontrol grubu olgularına yalnız bir kez uygulanmıştır.

IV.SONUÇLAR

Çalışmaya 20 subklinik, 20 klinik ve 60 kontrol olmak üzere toplam 100 kişi alındı. Hipotiroidili olguların %75'i kadın %25'i erkekti (30/10). Subklinik hipotiroidi grubunda olguların %85'i kadın, %15'i erkekti (17/3). Klinik hipotiroidi grubunda olguların %65'i kadın, %35'i erkekti (13/7). Kontrol grubunda olguların %80'i kadın, %20'si erkekti. (48/12). Hipotiroidili olguların yaş ortalaması 40.85 ± 13.94 , kontrol grubunun 40.28 ± 10.12 olup, benzerdi. Tüm olguların parametreleri tablo 1 de gösterilmiştir.

Hipotiroidili olguların lipid profilini değerlendirdiğimizde total-K, LDL-K, trigliserit düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık ($p < 0.05$). Serum CRP düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek saptadık ($p < 0.05$). Rezistin düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek tespit ettik ($p < 0.05$). HOMA-IR değerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık saptayamadık ($p > 0.05$). (Tablo 1.)

Subklinik hipotiroidili olguların Total-K, LDL-K, trigliserit, CRP, rezistin düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık ($p < 0.05$). HOMA-IR değeri ise kontrol grubu ile benzerdi ($p > 0.05$). Subklinik hipotiroidili olgular ile sağlıklı kişilerin karşılaştırılması tablo 2.'de gösterilmiştir.

Klinik hipotiroidi grubunda BKO, Total-K, LDL-K, trigliserit, CRP ve rezistin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek tespit ettik ($p < 0.05$). Sistolik kan basıncı, sT3, sT4, TSH, Anti-T, Anti-M düzeylerini kontrol grubuna

	Hipotiroidi (n=40)	Kontrol (n=60)	p değeri
Yaş	40.85±13.94	40.28 ± 10.12	ÖD
Cinsiyet(kadın/erkek)	30/10	48/12	ÖD
Bel çevresi (cm)	79.57±7.72	79.78±7.1	ÖD
Bel/kalça oranı	0.77*	0.76 ±0.01	ÖD
BKİ (kg/m ²)	27.14±3.70	27.12 ± 4.01	ÖD
Sistolik KB (mmHg)	119±15.15	124.67±12.18	ÖD
Diastolik KB (mmHg)	76.75±9.02	76.44±9.45	ÖD
Total kolesterol (mg/dl)	190.5±42.24	161.34±32.19	p<0.05
HDL-K (mg/dl)	51.58±8.56	59.89±9.28	ÖD
LDL-K (mg/dl)	104.33±37.27	84.78±22.47	p<0.05
Trigliserit (mg/dl)	164*	82.17±43.22	p<0.05
CRP (mg/dl)	4.22*	2,06 ±0.78	p<0.05
Açlık Glukoz (mg/dl)	86.82±7.03	86.8±9.3	ÖD
Açlık İnsülin (µÜ/ml)	8.26*	9.38 ± 4.12	ÖD
HOMA-IR	2.18*	2.45 ±1.03	ÖD
sT3 (pmol/l)	3.08±0.6	3.28 ±1.03	ÖD
sT4 (pmol/l)	11.73±3.23	13.78 ± 2.16	p<0.05
TSH (mIU/l)	9.47*	1.54 ± 0.53	p<0.05
Anti-T	74.53*	28.12 ± 9.42	p<0.05
Anti-M	146.57*	22.18 ± 8.13	p<0.05
Rezistin (µg/l)	9.02±3.16	7.01±2.45	p<0.05

Tablo 1. Hipotiroidi ve kontrol olgularının fizik muayene ve biyokimyasal bulguları

*Standart sapma normalin üzerinde olduğundan ortanca değeri kullanılmıştır

	Subklinik Hipotiroidi	Kontrol	p değeri
Yaş	38.7±14.96	40.28 ± 10.12	ÖD
Cinsiyet(kadın/erkek)	17/3	48/12	ÖD
Bel çevresi (cm)	80.35±6.8	79.78±7.1	ÖD
Bel/kalça oranı	0.76±0.01	0.76 ±0.01	ÖD
BKİ (kg/m ²)	27.55±3.56	27.12 ± 4.01	ÖD
Sistolik KB (mmHg)	123±16.88	124.67±12.18	ÖD
Diastolik KB (mmHg)	78±9.37	76.44±9.45	ÖD
Total kolesterol (mg/dl)	185.85±45.34	161.34±32.19	p<0.05
HDL-K (mg/dl)	51.44±9.93	59.89±9.28	ÖD
LDL-K (mg/dl)	104.6±38.06	84.78±22.47	p<0.05
Trigliserit (mg/dl)	160.5*	82.17±43.22	p<0.05
CRP (mg/dl)	5.01±2.63	2.06 ±0.78	p<0.05
Açlık Glukoz (mg/dl)	85.5±6.42	86.8±9.3	ÖD
Açlık İnsülin (μÜ/ml)	9.07±4.02	9.38 ± 4.12	ÖD
HOMA-IR	2.26±0.91	2.45 ±1.03	ÖD
sT3 (pmol/l)	3.44±0.54	3.28 ±1.03	ÖD
sT4 (pmol/l)	14.33±2.08	13.78 ± 2.16	ÖD
TSH (mIU/l)	5.94±0.88	1.54 ± 0.53	ÖD
Anti-T	199.98*	28.12 ± 9.42	ÖD
Anti-M	135.09*	22.18 ± 8.13	ÖD
Rezistin (μg/l)	9.19±3.65	7.01±2.45	p<0.05

Tablo 2. Subklinik hipotiroidi ve kontrol olgularının fizik muayene ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

*Standart sapma normalin üzerinde olduğundan ortanca değeri kullanılmıştır

	Klinik Hipotiroidi	Kontrol	p değeri
Yaş	43±12.87	40.28 ± 10.12	ÖD
Cinsiyet(kadın/erkek)	13/7		ÖD
Bel çevresi (cm)	78.8±8.66	79.78±7.1	ÖD
Bel/kalça oranı	0.78±0.05	0.76 ±0.01	0.05
BKİ (kg/m ²)	26.73±3.88	27.12 ± 4.01	ÖD
Sistolik KB (mmHg)	115±12.35	124.67±12.18	P<0.05
Diastolik KB (mmHg)	75.5±8.72	76.44±9.45	ÖD
Total kolesterol (mg/dl)	195.15±39.51	161.34±32.19	P<0.05
HDL-K (mg/dl)	51.72±7.2	59.89±9.28	ÖD
LDL-K (mg/dl)	104.06±37.45	84.78±22.47	P<0.05
Trigliserit (mg/dl)	168.5*	82.17±43.22	P<0.05
CRP (mg/dl)	3.68*	2,06 ±0.78	P<0.05
Açlık Glukoz (mg/dl)	88.15±7.52	86.8±9.3	ÖD
Açlık İnsülin (µÜ/ml)	10.36±5.95*	9.38 ± 4.12	ÖD
HOMA-IR	2.5±1.35	2.45 ±1.03	ÖD
sT3 (pmol/l)	2.72±0.42	3.28 ±1.03	P<0.05
sT4 (pmol/l)	9.13±1.67	13.78 ± 2.16	P<0.05
TSH (mIU/l)	28.06±18.83*	1.54 ± 0.53	P<0.05
Anti-T	119.78*	28.12 ± 9.42	P<0.05
Anti-M	36.68*	22.18 ± 8.13	P<0.05
Rezistin (µg/l)	8.86±2.66	7.01±2.45	P<0.05

Tablo 3. Klinik hipotiroidi ve kontrol olgularının fizik muayene ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

*Standart sapma normalin üzerinde olduğundan ortanca değeri kullanılmıştır

	Klinik Hipotiroidi	Subklinik Hipotiroidi	p değeri
Yaş	43±12.87	38.7±14.96	ÖD
Cinsiyet(kadın/erkek)	13/7	17/3	P<0.05
Bel çevresi (cm)	78.8±8.66	80.35±6.8	ÖD
Bel/kalça oranı	0.78±0.05	0.76±0.01	P<0.05
BKİ (kg/m ²)	26.73±3.88	27.55±3.56	ÖD
Sistolik KB (mmHg)	115±12.35	123±16.88	ÖD
Diastolik KB (mmHg)	75.5±8.72	78±9.37	ÖD
Total kolesterol (mg/dl)	195.15±39.51	185.85±45.34	ÖD
HDL-K (mg/dl)	51.72±7.2	51.44±9.93	P<0.05
LDL-K (mg/dl)	104.06±37.45	104.6±38.06	ÖD
Trigliserit (mg/dl)	168.5*	160.5*	ÖD
CRP (mg/dl)	3.68*	5.01±2.63	ÖD
Açlık Glukoz (mg/dl)	88.15±7.52	85.5±6.42	ÖD
Açlık İnsülin (µÜ/ml)	10.36±5.95*	9.07±4.02	P<0.05
HOMA-IR	2.5±1.35	2.26±0.91	ÖD
sT3 (pmol/l)	2.72±0.42	3.44±0.54	ÖD
sT4 (pmol/l)	9.13±1.67	14.33±2.08	ÖD
TSH (mIU/l)	28.06±18.83*	5.94±0.88	P<0.05
Anti-T	119.78*	199.98*	ÖD
Anti-M	36.68*	135.09*	ÖD
Rezistin (µg/l)	8.86±2.66	9.19±3.65	ÖD

Tablo 4. Klinik ve subklinik hipotiroidili olguların fizik muayene ve biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

*Standart sapma normalin üzerinde olduğundan ortanca değeri kullanılmıştır

göre anlamlı olarak daha düşük saptadık ($p<0.05$). HOMA-IR değerini kontrol grubu ile kıyasladığımızda anlamlı bir farklılık tespit edemedik ($p>0.05$). Klinik hipotiroidili olgular ile sağlıklı kişilerin karşılaştırılması tablo 3.'de gösterilmiştir.

Subklinik hipotiroidili olgular ile klinik hipotiroidili olguları karşılaştırdığımızda subklinik grupta BKO, HDL-K, açlık insülin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha düşük saptadık ($p<0.05$). Rezistin düzeyi ve HOMA-IR değeri subklinik grupta daha düşük olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Serum CRP düzeyi subklinik grupta daha yüksek bulduk, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.).

Subklinik hipotiroidili olguların parametreleri arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde HOMA-IR değeri ile serum CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı bir ilişki saptadık ($p<0.05$). Rezistin ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı ilişki saptadık ($p<0.05$). Serum rezistin düzeyi ile HOMA-IR değeri arasında herhangi bir ilişki tespit edemezken ($p>0.05$), serum rezistin düzeyi ile açlık glukoz düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı bir ilişki saptadık ($p<0.05$). BKİ ile serum trigliserit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı ilişki saptadık ($p<0.05$). Ayrıca sT4 ile Total-K ve LDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı ilişki tespit ettik ($p<0.05$). Bu grupta parametreler arasındaki korelasyonlar tablo 5.'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Klinik hipotiroidili olguların parametreleri arasındaki korelasyonu değerlendirdiğimizde bel çevresi ile CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı bir ilişki tespit ettik ($p<0.05$). HOMA-IR

değeri ile sistolik kan basıncı ($p<0.05$) ve diyastolik kan basıncı ($p=0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı bir ilişki saptadık. Bu olgularda rezistin düzeyi ile HOMA-IR değeri arasında herhangi bir ilişki saptayamadık ($p>0.05$). Klinik hipotiroidili olguların parametreleri arasındaki korelasyonlar tablo 6.'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Subklinik hipotiroidili olguların tedavi öncesi ile tedavi sonrası parametreleri değerlendirdiğimizde, olguların bel çevresi ve BKİ'nde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik ($p<0.05$). Sistolik kan basıncında ve diyastolik kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık ($p<0.05$). Olguların serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlarken, HOMA-IR değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit ettik ($p<0.05$). Hastaların lipid profillerini değerlendirdiğimizde Total-K, HDL-K, LDL-K ve trigliserit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık ($p<0.05$). Olguların rezistin düzeyinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemledik ($p<0.05$). Bulgular tablo 7.'de ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Klinik hipotiroidili olgularda tedavi sonucundaki bulguları değerlendirdiğimizde, subklinik hipotiroidili olgularla benzer sonuçlara rastladık. Olguların BKİ ve bel çevrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur ($p<0.05$). Bu olguların sistolik kan basıncındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) iken, diyastolik kan basıncındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Tedavi sonrası serum CRP düzeyi subklinik hipotiroidili olgularla benzer olup, istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalırken ($p<0.05$), HOMA-IR değeri farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir biçimde

azalmıştır ($p>0.05$). Bu olguların lipid profillerine baktığımızda, Total-K, LDL-K ve Trigliserit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalma tespit ettik ($p<0.05$). HDL-K düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit ettik ($p>0.05$). Olguların serum rezistin düzeyini değerlendirdiğimizde, subklinik hipotiroidili olgularla benzer olarak, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalma olduğunu tespit ettik ($p<0.05$). Bulgular tablo 8.'de ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

	Subklinik TÖ	Subklinik TS	p değeri
Bel çevresi (cm)	80.35±6.8	78.05±6.16	<0.001
Bel/kalça oranı	0.76±0.01	0.75±0.02	0.001
BKİ (kg/m ²)	27.55±3.56	26.77±3.29	0.001
Sistolik KB (mmHg)	123±16.88	118±14.72	0.002
Diastolik KB (mmHg)	78±9.37	76.75±8.77	0.129
Total kolesterol (mg/dl)	185.85±45.34	159.65±33.7	0.001
HDL-K (mg/dl)	51.44±9.93	47.89±9.63	0.001
LDL-K (mg/dl)	104.6±38.06	89.05±27.15	0.001
Trigliserit (mg/dl)	164.85±72.05	140.95±54.71	0.001
CRP (mg/dl)	5.01±2.63	0.91*	0.001
Açlık Glukoz (mg/dl)	85.5±6.42	90.3±6.24	0.001
Açlık İnsülin (µÜ/ml)	9.07±4.02	11.63±4.36	0.001
HOMA-IR	2.26±0.91	2.73±0.98	0.001
sT3 (pmol/l)	3.44±0.54	3.86±0.35	0.001
sT4 (pmol/l)	14.33±2.08	17.74±2.11	0.001
TSH (mIU/l)	5.94±0.88	1.58±0.99	0.001
Anti-T	199.98*	190.31*	0.968
Anti-M	135.09*	101.3*	0.681
Rezistin (µg/l)	9.19±3.65	7.77±2.71	0.002

Tablo 7. Subklinik hipotiroidili olguların tedavi öncesi ile tedavi sonrası fizik muayene ile biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması (n=20)

*Standart sapma normalin üzerinde olduğundan ortanca değeri kullanılmıştır

	Klinik TÖ	Klinik TS	p değeri
Bel çevresi (cm)	78.8±8.66	77.4±8.43	P<0.05
Bel/kalça oranı	0.78±0.05	0.77±0.06	ÖD
BKİ (kg/m ²)	26.73±3.88	25.93±3.78	P<0.05
Sistolik KB (mmHg)	115±12.35	112±10.56	P<0.05
Diastolik KB (mmHg)	75.5±8.72	73.75±7.04	ÖD
Total kolesterol (mg/dl)	195.15±39.51	172.55±37.63	P<0.05
HDL-K (mg/dl)	51.72±7.2	48.23±9.88	ÖD
LDL-K (mg/dl)	104.06±37.45	90.98±28.82	P<0.05
Trigliserit (mg/dl)	162.5±67.89*	138.9±41.42	P<0.05
CRP (mg/dl)	3.68*	0.94±0.75	P<0.05
Açlık Glukoz (mg/dl)	88.15±7.52	88.45±6.88	ÖD
Açlık İnsülin (μÜ/ml)	10.36±5.95*	10.28±5.54	ÖD
HOMA-IR	2.5±1.35	2.45±1.2	ÖD
sT3 (pmol/l)	2.72±0.42	3.27±0.46	P<0.05
sT4 (pmol/l)	9.13±1.67	17.39±2.43	P<0.05
TSH (mIU/l)	28.06±18.83*	1.91±1.07	P<0.05
Anti-T	119.78*	106.35*	ÖD
Anti-M	36.68*	35.75*	P<0.05
Rezistin (μg/l)	8.86±2.66	8.69±2.77	P<0.05

Tablo 8. Klinik hipotiroidi grubunun tedavi öncesi ile tedavi sonrası parametrelerinin karşılaştırılması (n=20)

*Standart sapma normalin üzerinde olduğundan ortanca değeri kullanılmıştır

V.TARTIŞMA

Hipotiroidili olgularda barsaklardan glukoz emilimi azalır ve glukoz döngüsünde azalma olur (99). Hipotiroidizmde kas dokusunda glukoz taşınmasından sorumlu GLUT-1 ve GLUT-4 (100) ile karaciğerde glukoz taşınmasından sorumlu GLUT-2 (101) protein düzeylerinde değişiklikler olur. Glukoz taşıyıcı protein düzeyindeki değişikliklerin insülin direncine yol açabileceği iddia edilmiştir (100,101). İnsülin direnci kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (102). Bakker ve ark. tiroid hormon düzeyi azaldıkça, insülin direnci ile ilişkili kardiyovasküler mortalitenin arttığını bildirmişlerdir (103). Tuzcu ve ark. ile Dessein ve ark. subklinik hipotiroidizmin insülin direnci ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (102,104). Aksine Hanley ve ark. ile Sayed ve ark. hipotiroidizimli olgularda insülin direnci saptamamışlardır (99,105). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer olarak klinik ve subklinik hipotiroidili olgularda insülin direnci saptamadık. Klinik ve subklinik hipotiroidili olguların açlık insülin düzeyini ve HOMA-IR değerini sağlıklı kişilerle benzer saptadık. L-tiroksin tedavisi sonrası klinik hipotiroidili olguların HOMA-IR değerinde azalma olmuştur. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Subklinik hipotiroidili olguların HOMA-IR değerinde ise L-tiroksin tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık.

Rezistin yakın zamanda tanımlanmış bir adipositokin olup, insülin direnci ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (14,15,106). Ancak hangi mekanizmayla insülin direncine neden olduğu netlik kazanmamıştır. Weinstein ve ark. tiroid hormonlarının, farelerin çizgili

kaslarında GLUT4 protein üretimini arttırarak, bazal ve insülin aracılı glukoz taşınmasını arttırdığını bildirmişlerdir (64). Nogueiras ve ark. farelerde deneysel hipotiroidi sonrasında, yağ dokusunda üretilen rezistin mRNA seviyesinde artış bildirmişlerdir (67). Yayınlanan iki farklı çalışmada farelerde L-tiroksin tedavisi ile insülin direncinde azalma olduğu bildirilmiştir (67,107). İki çalışmada rezistinin insülin direncini azaltan bir ilaç olan TZD tedavisi ile azaldığı gösterilirken (77,108) diğer bir çalışmada böyle bir bulguya rastlanmamıştır (76). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada rezistinin insülinin hepatik glukoz üretimini arttırıcı etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir(65). Ancak insülin direncinin azalmış rezistin düzeyi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmaların yayınlanmasıyla (76,82,83) konu iyice tartışmalı bir hale gelmiştir. Hotamışlıgil ve ark. (79) ve Savage ve ark. (16) yaptıkları çalışmalarda insan yağ hücresinde rezistin mRNA salgılanmasının düşük düzeyde olduğunu ve rezistin düzeyi ile obezite ve insülin direnci arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Krassas ve arkadaşları (109) rezistin düzeyi ile HOMA-IR değeri arasında bir ilişki bulunmadığını, hipotiroidili olgularda rezistin düzeyinin normal olduğunu ve tedavi ile bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda HOMA-IR değeri ile serum rezistin düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanamaması ve hipotiroidili olgularda insülin direnci tespit edilememesi bu çalışmaları destekler niteliktedir. Rezistin düzeyi hem klinik hem de subklinik hipotiroidili olgularda tedavi öncesi sağlıklı kişiler ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek saptanmıştır. Ancak biz rezistin düzeyi ile insülin direnci arasında bir ilişkisi tespit edemedik. Klinik ve subklinik hipotiroidili olgularda L-tiroksin tedavisi sonrasında rezistin düzeyinde

anlamli azalma olmuştur. Ancak bu azalmaya karşın subklinik hipotiroidili olguların HOMA-IR değeri tedavi sonrası artmıştır. Klinik hipotiroidili olguların HOMA-IR değerinde ise istatistiksel olarak anlamli bir değışiklik tespit edemedik.

Hipotiroidili olgularda kardiyovasküler hastalık sıklığı artmaktadır. Otopsi raporlarında hipotiroidili olgularda aterosklerotik kalp hastalığı insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (110,111). Vaka kontrollü yapılan çalışmalarda da hipotiroidili olgularda aterosklerotik kalp hastalığı insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (95,112). Koroner anjiyografi uygulanan olgular üzerinde yapılan bir çalışmada düzenli L-tiroksin tedavisi alan olgularda, düzensiz tedavi alan olgulara göre aterosklerozun daha az progresyon gösterdiği bildirilmiştir (113). Daha sonra yapılan geniş ölçekli çalışmalardan Whickham çalışmasında 20 yıllık takip boyunca iskemik kalp hastalığı ve TSH düzeyi arasında bir ilişki saptanamamıştır (96). Aksine Rotterdam çalışmasında $TSH > 4.0$ mIU/L olan olgularda myokard infarktüsü ve abdominal aort aterosklerozu arasında ilişki saptanmıştır (94).

Hipotiroidili olgularda kardiyovasküler risk faktörü olan total-K ve LDL-K düzeyi artar (44,91,92). Yayınlanan bir metaanalizde L-tiroksin tedavisi ile hem klinik hem de subklinik olgularda total-K ve LDL-K düzeyinin azaldığı bildirilmiştir (47). Biz çalışmamızda kontrol grubuna göre tedavi öncesi total-K ve LDL-K düzeyini istatistiksel olarak anlamli bir biçimde daha yüksek saptadık. Tedavi ile her iki grupta da LDL-K ve Total-K istatistiksel olarak anlamli bir biçimde azalmıştır.

Yapılan çalışmalarda HDL-K ile tiroid hormonları arasında ters orantılı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Althaus ve ark. hem klinik hem de subklinik hipotiroidili olgularda HDL-K düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (61). Ancak bizim çalışmamızda farklı olarak klinik ve subklinik hipotiroidili olgularda HDL-K düzeyini sağlıklı kişilerle benzer saptadık. Caron ve ark. subklinik hipotiroidili olgularda HDL-K düzeyinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu ve L-tiroksin tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan sonra HDL-K düzeyinin yükseldiğini bildirmişlerdir (59). Ancak 66 subklinik hipotiroidili kadın olgu ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada L-tiroksin tedavisinin HDL-K düzeyi üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda her iki çalışmanın aksine L-tiroksin tedavisi sonrası subklinik hipotiroidili olguların HDL-K düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptarken klinik hipotiroidili olguların HDL-K düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma tespit ettik.

Artık bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu geniş çevreler tarafından kabul edilen serum CRP düzeyini (115) bizim çalışmamızda hem klinik hem de subklinik hipotiroidili olgularda sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek saptadık. Serum CRP düzeyinin çeşitli inflamatuvar durumlarda ve ateşli hastalıklarda arttığı bilinmektedir (116). Ayrıca CRP kompleman, monosit/makrofaj aktivasyonu ile de aterotrombotik olayları tetikleyebilmektedir (117,118). Bizim hasta popülasyonumuzda hastalar çalışmaya katıldığı sırada ve kan örneklerinin alınması sırasında hastaların herhangi bir vasküler veya inflamatuvar patolojisi yoktu. Christ-Crain ve arkadaşları subklinik hipotiroidili olgularda serum CRP seviyesinin arttığını

bildirmişlerdir (97). Diğer yandan Luboshitzky ve Herer subklinik hipotiroidili olgularda serum CRP düzeyinin normal popülasyondan farklı olmadığını bildirmişlerdir (119). Ancak her iki çalışmada da serum CRP düzeyi ölçümü için farklı yöntemler kullanılmıştır. Christ-Chrain ve arkadaşları 61 klinik hipotiroidili ve 63 subklinik hipotiroidili olguda yaptıkları çalışmada her iki grupta kontrol grubuna göre serum CRP düzeyini istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek bulmuşlardır ancak bu çalışmada L-Tiroksin tedavisi ile CRP düzeyinde gerileme olmamıştır (97). Bizim çalışmamızda her iki grupta serum CRP düzeyini sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek saptadık ve L-Tiroksin tedavisi ile serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde azalma tespit ettik.

Tuzcu ve arkadaşları çalışmalarında subklinik hipotiroidili olgularda açlık insülin düzeyi ile serum CRP düzeyi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (98). Ayrıca IRAS çalışmasında CRP düzeyinin insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda da subklinik hipotiroidili olgularda serum CRP düzeyi ile HOMA-IR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki saptadık. Ancak klinik hipotiroidili olgularda serum CRP düzeyi ile HOMA-IR değeri arasında bir ilişki tespit edemedik.

Özetle biz bu çalışmada subklinik ve klinik hipotiroidide rezistin düzeyini artmış olarak saptadık, ancak insülin direncinde bir artış saptamadık. Rezistin düzeyinin insülin direncinden bağımsız olarak arttığını saptadık. L-tiroksin tedavisinin rezistin düzeyini düşürdüğünü belirledik. Ancak konunun netlik kazanabilmesi için rezistin ve insülin direnci ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Klinik ve subklinik hipotiroidili olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası insülin direnci, serum rezistin ve CRP düzeyinin değerlendirilmesi

Hipotiroidili olgularda metabolik parametrelerde sıklıkla değişiklikler görülmektedir. Hipotiroidili olgularda oksijen tüketimi, ısı üretimi ve metabolik hız azalmıştır. Lipoliz azalmıştır ve serum trigliserid ve kolesterol seviyeleri yüksektir. Hipotiroidi kardiyovasküler mortaliteyi serum total-K, LDL-K düzeyini arttırarak ve ateroskerozu hızlandırarak arttırmaktadır. Artık bir ateroskleroz belirteci olduğu çoğunluk tarafından kabul gören serum CRP düzeyinin, hipotiroidili olgularda arttığı gösterilmiştir. Rezistin yağ dokusundan salınan, bazı yayınlarda insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak fonksiyonları çok da iyi bilinmeyen bir proteindir. Hipotiroidili olgular üzerinde yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu konu halen tartışmalıdır.

Çalışmamıza klinik hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubundan oluşan toplam 100 hasta aldık. Çalışmanın amacı hipotiroidili olgularda L-tiroksin tedavisinin insülin direnci, serum CRP ve rezistin düzeyi üzerine etkisini araştırmaktı. Klinik ve subklinik hipotiroidili olguların serum CRP düzeyi sağlıklı kişilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek bulundu. Her 2 grupta L-tiroksin tedavisi sonrası serum CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit ettik. Serum rezistin düzeyini klinik ve subklinik hipotiroidili olgularda sağlıklı yetişkinlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek saptadık. Her 2 grupta L-tiroksin tedavisi sonrası serum rezistin düzeyinde anlamlı azalma tespit ettik.

Klinik ve subklinik hipotiroidili olgularda HOMA-IR değerini sağlıklı yetişkinlerle benzer saptadık. Subklinik hipotiroidili olgularda L-tiroksin tedavisi sonrası HOMA-IR değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit ettik. Klinik hipotiroidili olgularda L-tiroksin tedavisi sonrası HOMA-IR değerinde azalma tespit ettik ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, klinik ve subklinik hipotiroidili olgularda L-tiroksin tedavisinin serum rezistin ve CRP düzeyi üzerine etkili olduğunu ancak insülin direnci üzerine etkili olmadığını saptadık. Ancak bu yeni konunun netlik kazanabilmesi için çok daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

SUMMARY

Evaluation of insulin resistance, serum resistin and CRP levels in patients with clinical and subclinical hypothyroidism before and after treatment

Metabolic parameters are effected by hypothyroidism. Oxygen consumption, heat production and basal metabolic rate are reduced in hypothyroid patients. Lipolysis is reduced and the serum concentrations of tryglicerides and cholesterol are elevated. Cardiovascular mortality is affected by increased levels of total cholesterol and LDL cholesterol and accelerated atherosclerosis in patients with hypothyroidism. Recently studies have shown that, CRP, which is known to be a atherosclerosis marker, is increased in patients with hypothyroidism. Resistin is a protein recently identified with a number of functions that are not clearly established, although it has been associated with insulin resistance. Studies on insulin resistance in patients with hypothyroidism have suggested that hypothyroidism is associated with insulin resistance. However it is controversial.

One hundred patients classified as overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and healthy subjects were included in the study. The aim of the study was to evaluate the affect of L-thyroxin treatment on insulin resistance, serum resistin and CRP levels on patients with overt and subclinical hypothyroidism. Serum CRP levels in patients with hypothyroidism were significantly higher than those of the healthy subjects. CRP levels were significantly reduced in patients with overt and subclinical hypothyroidism after the treatment. Serum resistin levels were significantly

higher in patients with hypothyroidism than those of the healthy subjects. Serum resistin levels were significantly reduced in patients with overt and subclinical hypothyroidism after the treatment. HOMA-IR values of the patients with hypothyroidism were not different than those of the healthy subjects. However we found that, HOMA-IR values in patients with subclinical hypothyroidism was significantly higher after the treatment. We found a reduction on HOMA-IR values in patients with overt hypothyroidism after the treatment, however it was not significant.

In conclusion, we found that, serum CRP and resistin levels were reduced after the treatment. Also we found that insulin resistance is not affected by the treatment. However further studies are needed to understand the efficacy of the treatment on insulin resistance, serum CRP and resistin levels in patients with hypothyroidism.

KAYNAKLAR

- 1- Byers T. Body weight and mortality. *N. Engl J Med* 1995;333:723-4
- 2- Manson JE, Willet WJ, Stampifer MJ, Colditz GA, Hunter DJ et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85
- 3- Iribarren C, Sharp DS, Burchfiel CM, Petrovitch H. Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among Japanese American men. *N Engl J Med* 1995;333:686-92
- 4- Stevens J, Jianwen C, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1995;338:1-7
- 5- Heini AF, Weinsier RL. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: the American paradox. *Am J Med* 1997;102:259-64
- 6- Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. *N Engl J Med* 1997;337:986-94
- 7- Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J med* 1997;337:396-407
- 8- Wickelgren I. Obesity:how a big problem. *Science* 1998;280:1364-7
- 9- Heymsfield SB, Zimian W. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr* 1997;17:527-58
- 10- Liverini, G., Iossa, S. & Badetta, A. (1992) Relationship between resting metabolism and hepatic metabolism: effect of hypothyroidism and 24 hours fasting. *Hormone Research*, 38, 154-159.
- 11- Pucci, E., Chiovato, L. & Pinchera, A. (2000) Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*, 24 (Suppl. 2), S109-S112
- 12- Holcomb, I.N., Kabakoff, R.C., Chan, B., Baker, T.W., Gurney, A., Henzel, W., Nelson, C., Lowman, H.B., Wriglit, B.D., Skelton, N.J., Frantz, G.D., Tumas, D B., Peale, EV Jr, Shelton, D.L. & Hebert, C.C. (2000) FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO Journal*, 19, 4046-4055.
- 13- Banerjee, R.R. & Lazar, M.A. (2001) Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 25970-25973.

- 14- Steppan, C.M., Brown, E.J., Wright, C.M., Bhat, S., Banerjee, R.R., Dai, C.Y., Enders, G.H., Silberg, D.G., Wen, X., Wu, G .D. & Lazar, MA. (2001) A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 502-506.
- 15- Steppan C.M., Lazar M.A. 2002. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 13:18-23.
- 16- Savage, D.B. & Sewter, C.P. (2001) Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes*, 50, 2199-2202.
- 17- Nygaard B. Primary hypothyroidism. *Clin Evid*. 2005 Dec;(14):733-8
- 18- Wilson GR, Curry RW Jr. Subclinical thyroid disease. *Am Fam Physician*. 2005 Oct 15;72(8):
- 19- Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005 Aug 15;72(4):623-30.
- 20- Nagy EV, Morris JC, Burch HB, Bhatia S, Salata K, Burman KD. Thyrotropin receptor T cell epitopes in autoimmune thyroid disease. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995 May;75(2):117-24.
- 21- Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem*. 1996 Jan;42(1):135-9
- 22- Ribeiro RC, Apriletti JW, Wagner RL, West BL, Feng W, Huber R, Kushner PJ, Nilsson S, Scanlan T, Fletterick RJ, Schaufele F, Baxter JD. Mechanisms of thyroid hormone action: insights from X-ray crystallographic and functional studies. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:351-92; discussion 392-4
- 23- Nolte RT, Wisely GB, Westin S, Cobb JE, Lambert MH, Kurokawa R, Rosenfeld MG, Willson TM, Glass CK, Milburn MV. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Nature*. 1998 Sep 10;395(6698):137-43
- 24- Li X, Kimbrel EA, Kenan DJ, McDonnell DP. Direct interactions between corepressors and coactivators permit the integration of nuclear receptor-mediated repression and activation. *Mol Endocrinol*. 2002 Jul;16(7):1482-91.

- 25- Xiong S, Chirala SS, Hsu MH, Wakil SJ. Identification of thyroid hormone response elements in the human fatty acid synthase promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Oct 13;95(21):12260-5.
- 26- Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001 Jul;81(3):1097-142
- 27- Gura T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science*. 1998 May 29;280(5368):1369-70
- 28- Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K, Kozak LP. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity. *J Clin Invest*. 1998 Jul 15;102(2):412-20
- 29- Stefl B, Janovska A, Hodny Z, Rossmeisl M, Horakova M, Syrový I, Bemová J, Bendlová B, Kopecký J. Brown fat is essential for cold-induced thermogenesis but not for obesity resistance in *ap2-Ucp* mice. *Am J Physiol*. 1998 Mar;274(3 Pt 1):E527-33.
- 30- Samec S, Seydoux J, Dulloo AG. Role of UCP homologues in skeletal muscles and brown adipose tissue: mediators of thermogenesis or regulators of lipids as fuel substrate? *FASEB J*. 1998 Jun;12(9):715-24
- 31- Surwit RS, Wang S, Petro AE, Sanchis D, Raimbault S, Ricquier D, Collins S. Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 31;95(7):4061-5.
- 32- Barbe P, Millet L, Larrouy D, Galitzky J, Berlan M, Louvet JP, Langin D. Uncoupling protein-2 messenger ribonucleic acid expression during very-low-calorie diet in obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2450-3
- 33- Sbraccia P, D'Adamo M, Leonetti F, Buongiorno A, Silecchia G, Basso MS, Tamburrano G, Lauro D, Federici M, Di Daniele N, Lauro R. Relationship between plasma free fatty acids and uncoupling protein-3 gene expression in skeletal muscle of obese subjects: in vitro evidence of a causal link. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Aug;57(2):199-207
- 34- Oppenheimer JH, Schwartz HL, Dillman W, Surks MI. Effect of thyroid hormone analogues on the displacement of ¹²⁵I-L-triiodothyronine from hepatic and heart nuclei in vivo: possible relationship to hormonal activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1973 Dec 10;55(3):544-50.

- 35- Berbel P, Guadano-Ferraz A, Martinez M, Quiles JA, Balboa R, Innocenti GM. Organization of auditory callosal connections in hypothyroid adult rats. *Eur J Neurosci.* 1993 Nov 1;5(11):1465-78
- 36- Dominguez-Salazar E, Bateman HL, Rissman EF. Background matters: the effects of estrogen receptor alpha gene disruption on male sexual behavior are modified by background strain. *Horm Behav.* 2004 Nov;46(4):482-90
- 37- Lin-Lee YC, Soyak SM, Surguchov A, Sanders S, Strobl W, Patsch W. Thyroid hormone influences conditional transcript elongation of the apolipoprotein A-I gene in rat liver. *J Lipid Res.* 1995 Jul;36(7):1586-94
- 38- Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. Hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol, lipoprotein(a), in thyroid and renal diseases, and post-transplantation. *Med Clin North Am.* 2000 Jan;84(1):43-61
- 39- Woeber KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Fam Med.* 2000 Aug;9(8):743-7
- 40- Morganti S, Ceda GP, Saccani M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, Maggio M, Valenti G, Ceresini G. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11 Suppl Proceedings):101-4
- 41- Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Gavaruzzi G, Ugolotti G, Neri TM, Braverman LE. Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Nov;75(5):1273-7.
- 42- Guirguis-Blake J, Hales CM. Screening for thyroid disease. *Am Fam Physician.* 2005 Apr 1;71(7):1369-70
- 43- Cesani F, Tee H, Esquivel-Avila J, Villanueva-Meyer J. Pericardial effusion in primary hypothyroidism. *Clin Nucl Med.* 1995 May;20(5):457-8
- 44- Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med.* 1992 Jun;92(6):631-42.
- 45- De Lorenzo A, Andreoli A, Fusco A, Magnani A, D'Orazio N, Bertoli A. Effect of subclinical hypothyroidism on body fluid compartments. *Horm Metab Res.* 2000 Sep;32(9):359-63.

- 46- Takashima N, Niwa Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints: the Suita study. *Circ J*. 2007 Feb;71(2):191-5.
- 47- Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):2993-3001
- 48- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993 May;87(5):1435-41
- 49- Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;82(10):3315-8
- 50- Smallridge RC. Disclosing subclinical thyroid disease. An approach to mild laboratory abnormalities and vague or absent symptoms. *Postgrad Med*. 2000 Jan;107(1):143-6, 149-52
- 51- Scherbaum WA. On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*. 1987;281:325-9
- 52- Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 1996 Jun;6(3):183-8
- 53- Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jun;24 Suppl 2:S109-12
- 54- Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SR, Sheppard MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Nov;37(5):411-4
- 55- Tsimihodimos V, Bairaktari E, Tzallas C, Miltiadus G, Liberopoulos E, Elisaf M. The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid*. 1999 Apr;9(4):365-8
- 56- Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983 Sep;104(1):50-6

- 57- Aviram M, Luboshitzky R, Brook JG. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. *Clin Biochem.* 1982 Feb;15(1):62-6
- 58- Tanis BC, Rudi GJ, Westendorp and Augustinus H.M. Smelt. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol* 1996;44:643-649
- 59- Caron PH, Calazel C, Para HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-Thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990;33:519-523
- 60- Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10(8):665-680
- 61- Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche, Oberhansli, Stahelin B. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: Possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1998;28:157-163
- 62- Seppet EK, Saks VA. Thyroid hormones and the creatine kinase system in cardiac cells. *Mol Cell Biochem.* 1994 Apr-May;133-134:299-309
- 63- Stockigt JR. Thyroid disease. *Med J Aust.* 1993 Jun 7;158(11):770-4
- 64- Weinstein SP, O'Boyle E, Haber RS. Thyroid hormone increases basal and insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle. The role of GLUT4 glucose transporter expression. *Diabetes.* 1994 Oct;43(10):1185-9.
- 65- Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* 2003 Jan;111(2):225-30
- 66- Smith SR, Bai F, Charbonneau C, Janderova L, Argyropoulos G. A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes.* 2003 Jul;52(7):1611-8
- 67- Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res.* 2003 Mar;11(3):408-14
- 68- Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Nov;59(5):621-9.
- 69- Holleman F, Hoekstra J. Insulin Lispro. *N Engl J Med,* 1997, 17: 176-182.

- 70- McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its therapeutic use as a long acting agent for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2001;61(11):1599-1624
- 71- Aruna B, Ghosh S, Singh AK, Mande SC, Srinivas V, Chauhan R, Ehtesham NZ. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. *Biochemistry*. 2003 Sep 16;42(36):10554-9
- 72- Rajala MW, Lin Y, Ranalletta M, Yang XM, Qian H, Gingerich R, Barzilai N, Scherer PE. Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule- α in adipose tissue. *Mol Endocrinol*. 2002 Aug;16(8):1920-30.
- 73- Flier JS. Diabetes. The missing link with obesity? *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):292-3.
- 74- Ukkola O. Resistin - a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2002 Nov;147(5):571-4
- 75- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1345-6
- 76- Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR Jr, Willson TM, Kliwer SA, Hotamisligil GS. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists *J Biol Chem*. 2001 Jul 13;276(28):25651-3. Epub 2001 May 23
- 77- Moore GB, Chapman H, Holder JC, Lister CA, Piercy V, Smith SA, Clapham JC. Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Aug 31;286(4):735-41
- 78- Le Lay S, Boucher J, Rey A, Castan-Laurell I, Krief S, Ferre P, Valet P, Dugail I. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Nov 30;289(2):564-7.
- 79- Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. *J Clin Invest*. 2003 Jan;111(2):173-174.
- 80- Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*. 2002 Jan;10(1):1-5.

- 81- Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G. Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory diseases?. *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):306-7
- 82- Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res.* 2002 Nov;10(11):1095-103.
- 83- Juan CC, Au LC, Fang VS, Kang SF, Ko YH, Kuo SF, Hsu YP, Kwok CF, Ho LT. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Dec 21;289(5):1328-33
- 84- Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jul 13;285(2):561-4.
- 85- Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Sep 19;309(2):286-90
- 86- Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes.* 2002 Jun;51(6):1737-44
- 87- Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Tumor necrosis factor alpha is a negative regulator of resistin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Nov 9;288(4):1027-31
- 88- Lu SC, Shieh WY, Chen CY, Hsu SC, Chen HL. Lipopolysaccharide increases resistin gene expression in vivo and in vitro. *FEBS Lett.* 2002 Oct 23;530(1-3):158-62
- 89- Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005 May 1;174(9):5789-95.
- 90- Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway.

- 91- Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev.* 1985 Summer;6(3):432-40
- 92- Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994 Jun;23(2):379-86.
- 93- Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med.* 2002 Apr 22;162(8):867-9.
- 94- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15;132(4):270-8.
- 95- Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grob PJ, Studer H, Burgi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J.* 1981 Aug;46(2):202-6.
- 96- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid.* 1996 Jun;6(3):155-60.
- 97- Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003 Feb;166(2):379-86.
- 98- Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005 Feb;52(1):89-94.
- 99- Muller MJ, Seitz HJ. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part I: respiration, thermogenesis and carbohydrate metabolism. *Klin Wochenschr.* 1984 Jan 2;62(1):11-8.
- 100- Ramos S, Goya L, Alvarez C, Martin MA, Agote M, Escriva F, Pascual-Leone AM. Different role of insulin in GLUT-1 and -4 regulation in heart and skeletal muscle during perinatal hypothyroidism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 Nov;281(5):E1073-81.

- 101- Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, Hayakawa N, Makino M, Nagata M, Kakizawa H, Sawai Y, Kotake M, Oda N, Nakai A, Nagasaka A, Itoh M. Glucose transporter 2 concentrations in hyper- and hypothyroid rat livers. *J Endocrinol*. 1999 Feb;160(2):285-9.
- 102- Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002 Jul;25(7):1177-84
- 103- Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1206-11.
- 104- Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid*. 2004 Jun;14(6):443-6.
- 105- Al Sayed A, Al Ali N, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J*. 2006 Oct;53(5):653-7. Epub 2006 Aug 11.
- 106- McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):46-7.
- 107- Syed MA, Thompson MP, Pachucki J. & Burmeister LA. The effect of thyroid hormone on size of fat depots accounts for most of the changes in leptin mRNA and serum levels in the rat. *Thyroid* 1999;9:503-512
- 108- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312
- 109- Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, Koliakos G, Constantinidis T, Kaltsas T. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: Relationship between insulin levels and anthropometric parameters. *J Endoc Invest*. 2006;29:606-612.
- 110- Steinberg AD. Myxedema and coronary artery disease-a comparative autopsy study. *Ann Intern Med* 1968;68:338-344
- 111- Gaspar IA. Postmortem observations on the thyroid in atherosclerosis. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:686-695

- 112- Mya MM, Aronow WS. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M658-M659
- 113- Perk M, O'Neill BJ. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol.* 1997 Mar;13(3):273-6.
- 114- Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4860-6.
- 115- Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000;321:199-204
- 116- Pepys MB. C reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1:653-657
- 117- Davidson MH. Management of dyslipidemia by the patient profiles. In the mobile lipid clinic. *A Companion Handbook.* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 182-184
- 118- Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Yudkin JS, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:3071-3078
- 119- Luboschitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:262-266
- 120- Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:562-568