

Morbid obez hastalarda kilo kaybının insülin direnci, bazal metabolizma hızı, antropometrik ölçümler ve tiroid fonksiyonlarına etkisi

The effect of weight loss on insulin resistance, basal metabolic rate, anthropometric measurements and thyroid functions in patients with morbid obesity

İB Şenay Durmaz Ceylan¹, İB Şuuri Ahsen Ceylan², İB Fatih Eker³, İB Aşkın Güngüneş¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²UDEM, Ankara, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Obez kişilerde tiroid fonksiyonlarında değişiklik olduğu gösterilmesine rağmen kilo kaybının tiroid fonksiyonlarına olan etkisi açık değildir. Bu çalışmanın amacı morbid obeziteli kişilerde kilo kaybının tiroid fonksiyonlarına, antropometrik ölçümlere, bazal metabolizma hızına ve metabolik sendrom parametrelerine olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda morbid obezite (vücut kitle indeksi=VKI \geq 40 kg/m²) nedeni ile başvuran kilo verme programına uygun olarak ilk 6 ay içinde kilo kaybı sağlanan 107 kişinin hastane sisteminde kayıtlı verileri retropektif olarak değerlendirildi. İlk başvuru sırasında ve ilk 6 ay içinde kilo kaybı sağlandıktan sonra biyoelektriksel impedans ile antropometrik ölçümleri, bel çevresi, kan basınçları, serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4), TSH, Tiroid ultrasonu, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, HOMA-IR, glukoz ve insülin düzeyleri obezite polikliniğindeki hasta verilerinden kaydedildi.

Bulgular: Morbid obeziteli kişilerde kilo kaybı sonrası yağ kitlesinde (p=0.001), yağ yüzdesinde p=0.001, bazal metabolizma hızında (p=0.01), bel çevresinde (p=0.001) ve BMI (p=0.001) değerlerinde belirgin azalma sağlandı; kas kitlesi, yağsız vücut kitlesi ve kemik kitlesinde ise değişiklik saptanmadı; FT4 düzeyinde istatistiksel olarak artma saptanırken (1,23 \pm 0,18 vs. 1,29 \pm 0,21 ng/dL, p=0.01), TSH ve FT3 düzeyinde ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Morbid obezitesi olan hastaların kilo kaybı sonrası açlık plazma glukozunda anlamlı bir farklılık olmazken, açlık plazma insülin düzeyleri (p=0.001) ve HOMA-IR (p=0.004) değeri anlamlı olarak azaldı. Total kolesterol (p=0,014) ve HDL kolesterolde (p=0,003) azalma meydana geldi, sistolik kan basıncı (p=0.0001) ve diyastolik kan basıncı da anlamlı olarak azaldı (p=0.001).

Sonuç: Bizim verilerimize göre morbid obeziteli kişilerde kilo kaybı tiroid fonksiyonlarında yalnızca FT4 düzeyinde artışa neden olmuştur ancak bu minimal artışın klinik bir önemi bulunmamaktadır. Hastalarımızda kan basıncı azalması, total kolesterolde azalma, bel çevresinde ve insülin direncinde azalma sağlanmış olup, kilo kaybı sonrası morbid obeziteli devam etse bile metabolik sendrom parametrelerinde ilk 6 ay içinde düzelme olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Morbid obezite, tiroid fonksiyon testleri, kilo kaybı, metabolik sendrom

ABSTRACT

Introduction and Aim: Although the changes in thyroid functions have been demonstrated in obese subjects, the effect of weight loss on thyroid functions is not clear in morbid obesity. The aim of this study is to investigate the effects of weight loss on thyroid functions, anthropometric measurements, basal metabolic rate and metabolic syndrome parameters in patients with morbid obesity.

Material and Method: In our study, 107 patients who had lost weight in the first 6 months in accordance with the weight loss program applied for morbid obesity (BMI \geq 40 kg/m²) were evaluated retrospectively. Anthropometric measurements with bioelectrical impedance, waist circumference, blood pressures, free T3 (FT3), free T4 (FT4), TSH, thyroid ultrasound, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR), glucose and insulin levels were recorded from patient records in obesity department.

Results: After weight loss, there were significant decrease in fat mass (p=0.001), fat percentage (p=0.001), basal metabolic rate (p=0.01), waist circumference (p=0.001), and BMI (p=0.001). however, there were no change in muscle mass, lean body mass and bone mass; there were a statistically significant increase in mean FT4 level (1.23 \pm 0.18 vs. 1.29 \pm 0.21 ng / dL, p=0.01), but no significant differences were found in mean TSH and FT3 levels. There was no significant difference in fasting plasma glucose after weight loss in patients with morbid obesity, whereas fasting plasma insulin levels (p=0.001) and HOMA-IR (p=0.004) decreased significantly. Total cholesterol (p=0.014) and HDL cholesterol (p=0.003) decreased, systolic blood pressure (p=0.0001) and diastolic blood pressure decreased significantly (p=0.001).

Conclusion: According to our data, weight loss in patients with morbid obesity caused an increase in thyroid function only in FT4 levels, but this minimal increase of FT4 levels does not have clinical significance. Our patients have decreased blood pressure, total cholesterol, waist circumference, and insulin resistance, and improved metabolic syndrome parameters within the first 6 months, even if morbid obesity persisted after weight loss.

Keywords: Morbid obesity, thyroid function tests, weight loss, metabolic syndrome

Sorumlu Yazar: Şenay Durmaz Ceylan, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Yahşihan, Kırıkkale, Türkiye

E-posta: sarikan822@gmail.com

Geliş Tarihi: 03.07.2019 **Kabul Tarihi:** 19.07.2019 **Makale ID:** 568008

Cite this article as: Durmaz Ceylan Ş, Ceylan ŞA, Güngüneş A. Morbid obez hastalarda kilo kaybının insülin direnci, bazal metabolizma hızı, antropometrik ölçümler ve tiroid fonksiyonlarına etkisi. Anadolu Güncel Tıp Derg 2019; 1(4): 99-104.

GİRİŞ

Obezite gelişiminde hipotalomo-hipofizer-tiroid aks hormonlarında sıklıkla değişiklik gözlemlenmektedir (1). Obez kişilerde tiroid bozukluğu bir sebep midir yoksa bir sonuç mudur çok açık değildir. Aşkar hipotiroidi ya da subklinik hipotiroidide oroksojenik hormonlar azalmasına rağmen bazal metabolizma hızı da azaldığından net blanço kilo almaz. Diğer yandan obez kişilerde adipozit hipertrofisi hiperleptinemiye neden olmakta, leptin artışı ise TSH'nın artmasına ve muhtemelen D2 deiyodinaz eksikliği yüzünden düşük serbest T3 sentezine yani hipotiroidiye yol açmaktadır (2).

Tiroid hormonları bazal metabolizma hızında, mitokondrial enerji metabolizmasında ve termogeneze önemli roller üstlenmektedir (3). Çok şiddetli kilo artışı ile karakterize olan morbid obezlerde yüksek TSH düzeylerine yol açan pituitier bir adaptasyon gerçekleşmektedir (4), ancak bu adaptasyon kilo alımında tek mekanizma olmayabilir. Bir çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ile TSH arasında pozitif korelasyon, T4 arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (5,6). Diğer yandan adipozitlerde ve preadipozitlerde de TSH reseptörü bulunduğu kanıtlanmıştır (7). TSH tiroid bezi dışında pleotropik etkiler göstererek preadipozitlerden adipozitlere farklılaşmayı ayarlıyor olabilir (8). Ayrıca daha önce yaptığımız bir çalışmada tiroid disfonksiyonu olan hastalarda adipositlerden salınan leptin düzeylerinde etkilenme olduğunu göstermiştik (9).

Obez hastalarda tiroid volumü ile insülin rezistansı arasında da bir ilişki bildirilmiştir (10). Ancak bu ilişki çelişkili olup diğer bir çalışmada insülin rezistansından bağımsız olarak TSH artışı geliştiği vurgulanmıştır (11). Obez kişilerde hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik sendrom parametrelerinin her bir parametresi üzerinde tiroid hormonlarının etki ettiği bilinmektedir (12). Obezitedeki artmış yağ dokusu kitlesinin tiroid fonksiyonlarını, tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin de VKİ'yi değiştirdiği bilinmesine rağmen kilo kaybının sağlanmasının bu adaptasyonu nasıl etkilediği literatürde açık değildir.

Bu çalışmanın amacı morbid obeziteli kişilerde kilo kaybının tiroid fonksiyonlarına, antropometrik ölçümlere, bazal metabolizma hızına ve metabolik sendrom parametrelerine olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

a. Çalışma Populasyonu

Çalışmamızda 2017-2019 yılları arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Obezite Polikliniğine kilo

vermek için başvuran toplam 107 morbid obeziteli (BMI \geq 40 kg/m²) kişinin hastane sisteminde kayıtlı verileri retropektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaşları 18-75 yaş aralığında ve yaş ortalamaları 46,9 \pm 12,4 yıl olup, % 7,4'ü erkek (n:8), % 92,6'sı kadın (n:99) hastadan oluşmakta idi. Poliklinikte uygulanan kilo verme programına uygun olarak ilk 6 ay içinde kilo kaybı sağlanan hastaların verileri çalışmaya dahil edildi. İlk başvuru sırasında ve kilo kaybı sağlandıktan sonra serbest T3, serbest T4, TSH düzeyleri dosya bilgilerinden değerlendirildi. Ötiroidizm serum TSH, FT₃ ve FT₄ düzeylerinin normal referans aralığında olması olarak tanımlandı. Hastane kayıtlarındaki normal referans aralıkları FT₃:0.18-0.46 pg/mL, FT₄:1.00-1.6 ng/dL, TSH: 0.27-4.2 μ IU/mL idi. Sistemde kayıtlı olan en az 8 saat açlık sonrası plazmadan ölçülmüş olan total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, glukoz ve insülin düzeyleri kaydedildi. Hastanenin genel kayıt sisteminde son bir ay içinde çekilmiş olan tiroid ultrasonları veya obezite polikliniğine başvuru sırasında dosyada kayıtlı olan tiroid ultrasonu bilgileri kaydedildi.

b. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Aşkar ya da subklinik tiroid disfonksiyonu olan ya da tiroid hormonu, radyoaktif iyot¹³¹ veya antitiroid tedavi almış olan ya da tiroidektomi ile ötiroidizm sağlanan hastaların verileri çalışma dışı bırakıldı. Dosya bilgilerine göre antropometrik ölçümler ve tiroid fonksiyon testi kayıtları eksik olan kişilerin de verileri çalışma dışı bırakıldı. Diabetes mellitus gibi kronik hastalığı olan, tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanan, BMI<40 kg/m² olan, gebeliği veya laktasyonu bulunan ya da tiroid fonksiyonlarına etki eden ilaç kullanan, herhangi bir hipofiz hastalığı öyküsü ya da hipofiz cerrahisi geçirmiş olan, diğer bir endokrinolojik hastalığı bulunan, bariatrik cerrahi geçirmiş olan, 3 aydan daha kısa takip edilen obezitesi bulunan, kilo kaybı sağlanamayan, antilipidemik ilaç kullanan ve 3-6 ay sonra takibe gelemeyen hastaların dosyaları çalışma dışı bırakıldı.

c. İnsulin Rezistansının Değerlendirilmesi

İnsulin rezistansını gösteren HOMA-IR değeri açlık plazma glukoz (mmol/L) x açlık plazma insülin (microU/ml) /22.5 formülünden retrospektif olarak hesaplandı (13).

d. Antropometrik Ölçümlerin İncelenmesi

BMI'nin 40 kg/m²'in üzerinde olduğu kişilerin dosya bilgileri kullanıldı. Obezite polikliniğine ilk başvuru sırasında tutulan hasta dosyalarındaki kayıtlı

lardan tüm çalışma popülasyonunun bioelektriksel impedans ile ölçülen antropometrik ölçümleri ve bel çevresi ölçümleri antiobezite tedavisi öncesinde ve ilk 6 ay içinde kilo kaybı sağlandıktan sonra tekrar kaydedildi.

Çalışmamızda TANİTA markalı (TANITA corporation 14-2, 1-chome, Maeno-cho, Itaba-shi-hu, Tokyo, Japan) elektriksel biyoimpedans cihazı ile vücut ağırlığı (kg), VKİ (kg/m²), yağ kitlesi (FM), yağ yüzdesi (%F), yağsız vücut kitlesi (FFM), kas kitlesi (MM), bazal metabolizma hızı (BMR), total vücut suyu (TBW), total vücut suyu yüzdesi (%TBW), kemik kitlesi (BM)'nin belirlenmesi gibi antropometrik ölçümleri kişisel dosyalarından elde edildi. Giysi olmaksızın kosta yayı ile iliak krest arasında kalan mezro yardımı ile ölçülen bel çevresi ölçümleri retrospektif olarak kayıtlardan elde edildi.

e. Kan Basıncı Ölçümleri

Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri hastane sistemindeki bilgilerden antiobezite tedavisi öncesi ve sonrası tüm hastalar için elde edildi. Antihipertansif ilaç kullanan hastalar anamnez bilgilerinden belirlendi.

f. Etik Kurul Onayı

Çalışmamıza lokal etik komite tarafından 26 Haziran 2019 tarihinde 2019.06.01 protokol no ile onay verilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda SPSS versiyon 20 (The Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Tüm sonuçlar normal dağılımlı olanlar ortalama±standard sapma olarak, normal dağılmayan parametreler median±standart sapma olarak gösterildi. Verilerin karşılaştırılmasında Paired t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için Pearson's korelation testi kullanıldı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

a. Çalışma grubunun ilk başvuru sırasında ve kilo kaybı sağlandıktan sonraki demografik özellikleri, antropometrik ölçüm sonuçları ve tiroid fonksiyon testleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1'de de izlendiği gibi morbid obezli hastaların ilk 6 ay içinde vücut ağırlıklarında, yağ kitlesinde, yağ yüzdesinde ve BMI değerlerinde belirgin azalma sağlandı; kas kitlesi, yağsız vücut kitlesi ve kemik kitlesinde ise değişiklik saptanmadı. Kilo kaybı sonrası, FT4 düzeyinde istatistiksel olarak art-

Tablo 1. Çalışma grubunun ilk başvuru sırasında ve kilo kaybı sağlandıktan sonra elde edilen demografik özellikleri, antropometrik ölçüm sonuçları ve tiroid fonksiyon testleri

| | Tedavi öncesi N:107 | Tedavi sonrası N:107 | P |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|--------|
| Yaş (yıl) | 46,9 ±12,4 | - | - |
| Kadın/Erkek (%) | 92,6/7,4 | - | - |
| Boy (cm) | 159,1±7,1 | - | - |
| Vücut ağırlığı (kg) | 115,9±16,5 | 108,4±15,3 | 0,0001 |
| BMI (kg/m ²) | 45,8±5,8 | 42,7±5,3 | 0,0001 |
| Yağ kitlesi (kg) | 55,6±11,4 | 49,7±12,5 | 0,0001 |
| Yağ yüzdesi (%) | 48,2±4,5 | 45,3±6,7 | 0,0001 |
| Yağsız vücut kitlesi (kg) | 59,9±8,4 | 58,7±8,2 | 0,074 |
| Kas kitlesi (kg) | 56,9±8,0 | 55,8±7,7 | 0,093 |
| Kemik kitlesi (kg) | 3,0±0,4 | 3,3±3,5 | 0,410 |
| Bazal metabolizma hızı (kcal) | 1894±272 | 1836±246 | 0,001 |
| Total vücut suyu (kg) | 44,2±6,7 | 43,0±6,4 | 0,022 |
| Bel çevresi (cm) | 128,5±11,4 | 120,0±15,3 | 0,0001 |
| FT3 (pg/mL) | 3,11±0,45 | 3,02±0,55 | 0,129 |
| FT4 (ng/dL) | 1,23±0,16 | 1,26±0,18 | 0,032 |
| TSH(μIU/mL) | 2,15±1,15 | 2,24±1,56 | 0,484 |

ma saptanırken, TSH ve FT3 düzeyinde ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Posthoc analizde %5'ten fazla kilo kaybı sağlanan 54 morbid obez hastanın verileri yeniden analiz edildiğinde TSH (2,3±1,31 karşı 2,1±1,32 U/ml, p=0,344) ve FT3 değerinde (3,16±0,44 karşı 3,11±0,40 pg/ml, p=0,403) kilo kaybı sonrası anlamlı bir farklılık görülmezken, FT4 değerinde istatistiksel olarak anlamlı, ancak klinik olarak anlamlı olmayan minimal bir artma saptandı (1,23±0,18 karşı 1,29±0,21 ng/dL, p=0,01). Kilo kaybı %5'den daha az olan 54 hasta ile kilo kaybı %5'den fazla olan 54 hastanın verileri karşılaştırıldığında da kilo kaybından sonra TSH, FT3 ve FT4 değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tiroid ultrasonunda morbid obezli hastalarda tiroid nodülü sıklığı %43,8 olarak saptandı.

b. Morbid obezitesi olan hastaların kilo kaybı sonrası açlık plazma glukozunda anlamlı bir farklılık olmazken, açlık plazma insülin düzeyleri ve HOMA-IR değeri anlamlı olarak azaldı. Kilo kaybı sonrası insülin direncinde belirgin düzelme saptandı. Karbonhidrat metabolizmasındaki bu değişiklikler **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

c. Hastaların kilo verme programına başlamadan önceki ve kilo kaybı sonrası lipid profilleri karşılaştırılmıştır. Kilo kaybı sonrası total kolesterol (p=0,014)

Tablo 2. Çalışma grubunun ilk başvuru sırasında ve kilo kaybı sağlandıktan sonra karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki değişiklikleri

| | Tedavi öncesi n: 107 | Tedavi sonrası n: 107 | P |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Glukoz (mg/dl) | 100,8±10,0 | 99,8±11,7 | 0,284 |
| İnsülin (microU/ml) | 18,3±7,9 | 15,6±8,6 | 0,001 |
| HOMA-IR | 4,6±2,1 | 3,9±2,4 | 0,004 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 195,1±33,2 | 188,4±37,6 | 0,014 |
| HDL- kolesterol (mg/dl) | 50,9±9,8 | 48,8±10,1 | 0,003 |
| LDL -kolesterol (mg/dl) | 115,3±27,3 | 111,6±29,3 | 0,097 |
| Trigliserid (mg/dl) | 146,9±85,6 | 134,5±60,5 | 0,124 |

ve HDL kolesterolde ($p=0,003$) azalma meydana gelmiş, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri ise değişmemiştir (**Tablo 2**).

d. Morbid obezli hasta grubunun sistolik kan basıncı $133,4\pm 21,0$ mmHg iken, kilo kaybı sonrası $122,9\pm 15,3$ mmHg'ya anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,0001$). Diastolik kan basıncı da ilk başvuru sırasında $81,5\pm 11,6$ mmHg iken, kilo kaybı sonrası $76,6\pm 9,4$ mmHg'ya anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,001$).

e. Korelasyon analizinde morbid obezli hastaların yalnızca TSH ile yağ yüzdesi ($r=0,273$, $p=0,004$) ve yağ kitlesi arasında ($r=0,213$, $p=0,028$) pozitif korelasyon bulundu. Diğer veriler ile TSH arasında korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Obezitenin tiroid hormonları ile ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmesine rağmen morbid obezitede medikal tedavi sonrası sağlanan kilo kaybının tiroid hormonlarını, insülin direnci ve lipid profillerini içeren metabolik fonksiyonları nasıl etkilediği çok açık değildir. Biz bu retrospektif çalışmamızda morbid obeziteli kişilerde kilo kaybının FT4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak anlamı olmayan minimal bir artışa neden olduğunu, TSH ve FT3 düzeylerinde ise herhangi bir değişiklik olmadığını gösterdik. Literatürde kilo kaybının etkilerini inceleyen uzun vadeli bir çalışma bulunmamaktadır; yalnızca bir klinik çalışmada 4 haftalık kilo kaybı ile BMI'nin %5,5 azalmasının FT3 ve TSH da azalmaya, FT4'de ise artışa neden olduğu bulunmuştur (14). Biz ilk kez çalışmamızda tedavi başladıktan 6 ay sonraki antropometrik veriler ve tiroid fonksiyonlarını inceledik.

Çalışmaların çoğu obezite tanımlanmasında ve hasta seçiminde BMI'yi temel almaktadır. Çin'de (4) 3590 kişide ve Norveç'te (15) 27097 kişide yapılan

geniş kapsamlı popülasyon çalışmalarında da TSH ile BMI arasında pozitif korelasyon bulunurken, diğer çalışmalarda (16,17) aynı ilişkinin saptanmaması, BMI dışında daha ileri ölçüm tekniklerinin kullanılmasını gündeme getirmiştir. Çalışmamızda morbid obezli hastalarda BMI ile değil sadece yağ kitlesi ile pozitif korelasyon bulunması antropometrik ölçümlerin biyoelektriksel impedans yöntemi ile daha ayrıntılı incelenmesinin yararlı olacağını göstermiştir. Yağ kitlesinin artması kadar yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede yoğunlaşmasının metabolik riskleri artırdığı eskiden beri gözlenmektedir (18). İlginç olarak obezlerde subkutan yağ dokusunda viseral yağ dokusuna oranla TSH reseptörleri ve TR α -1 düzeylerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (19). Kilo kaybının TSH reseptörü ve TR α -1 ekspresyonunu artırdığı da bilinmektedir (19). Witte T ve ark. (20)'nin yaptığı 1719 katılımcının olduğu bir popülasyon çalışmasında MR ile ölçülen viseral yağ dokusu ile TSH düzeyleri arasında bir ilişki bulunamadılar, onların çalışmasında TSH ile leptin düzeyleri arasında güçlü bir ilişki vardı. Biz bu çalışmamızda kilo kaybı sağlandığında intraabdominal obeziteyi indirekt olarak yansıtan bel çevresi ölçümleri anlamlı olarak azalmış olsa bile TSH ile bir ilişki bulamadık.

Metabolik sendrom obezitenin en önemli komplikasyonlarından birisidir (21). Metabolik sendromda ortaya çıkan intraabdominal obezite, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipertansiyon ve dislipidemi kombinasyonu metabolik risklerin yanı sıra hızlanmış bir ateroskleroza neden olarak mortaliteyi artırmaktadır. Hem metabolik sendromda hem de hipotiroidili kişilerde kronik subklinik enflamasyon olduğu eskiden beri bilinmektedir (21). TSH yüksekliği olan aşikar hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili morbid obezli kişilerde hiperinsülinemi, hs-CRP, IL-6, leptin, ICAM-1 ve e-selektin gibi proenflamatuvarların artışı bu subklinik enflamasyon ile ilişkilidir (22). Biz morbid obeziteli kişilerde yağ kitlesi ile TSH arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdik. Beyaz yağ dokusundan salınan bir adipositokin olan Leptin tirootropin releasing hormon gen ekspresyonunu artırarak TSH salınımını stimule etmektedir (23). Ancak çalışmamızda kilo kaybı sağlanmadan ilk başvuru sırasında ölçülen ortalama TSH düzeyleri normal referans aralığında olup, kilo kaybı sonrasında da klinik olarak hipotiroidiye yol açacak anlamlı bir artma göstermemiştir. Bizim bulgularımıza göre kilo kaybı hiperinsülinemiyi azaltarak insülin direncinde belirgin düzelmeye sebep olmasına rağmen bu ilişki TSH değişikliğinden bağımsız gibi görünmektedir. Çalışmaların çoğunda obez kişilerde BMI ile FT4 arasında negatif korelasyon raporlanırken, FT3 de paradoksik artış bildirilmiştir (24-26). Bu paradoksik FT3 artışı enerji harcanmasını artıran ve daha fazla kilo almayı önleyen koruyucu bir mekaniz-

ma olabilir. Bizim çalışmamızda başlangıçta tiroid fonksiyon testleri anormal olan morbid obezli kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir ve morbid obezlerde kilo kaybı FT3'de klinik olarak anlamlı bir farklılığa neden olmamıştır. FT4 ölçümlerindeki istatistiksel olarak minimal artış anlamlı olsa da klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Özellikle FT3 bazal metabolizma hızını ve termogenezi regüle etmektedir. Kilo kaybı sonrası bazal metabolizma hızındaki azalma FT3'ün serum düzeylerinden çok tiroid hormone reseptörlerindeki azalma ile ilişkili olabilir. Bizim çalışma popülasyonu her ne kadar kilo verse de 6 ayda hala morbid obezite sınırındaydılar. Bu nedenle daha fazla kilo kaybının tiroid fonksiyonları üzerine etkileri daha farklı olabilir.

Kilo kaybı sonrası sempatik aktivitenin azalması ve böylece katekolaminlerin tiroid hormonlarını potansiyalize edici etkilerinin azalması bazal metabolizma hızının yavaşlamasında ve kan basıncının düşmesinde rol oynayan diğer bir mekanizma olabilir (27). Leptin ve hs-CRP'nin ölçülemediği olması çalışmamızın sınırlı bilgi sağlamasına neden olmuştur. Kilo kaybının sağlandığı hastalarda enflamasyon markırlarının da ölçüldüğü ileri çalışmalar bu konuyu aydınlatılabilir. Biz ayrıca kilo kaybı sonrası total kolesterol ve HDL-kolesterolde azalma saptarken trigliserid ve LDL-kolesterolde bir değişiklik bulamadık. Vücut ağırlıklarında %5'den daha fazla kilo kaybı görülen hastaların alt grup analizlerinde de lipid düzeylerindeki değişiklikler benzerdi. Bu nedenle ilk 6 ayda %5 kilo kaybını hedeflemek morbid obeziteli hastalardaki trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini değiştirmeyecektir. Çalışmamızda morbid obezlerde kilo kaybı lipid profilinin aksine hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında belirgin azalma sağlayarak metabolik sendrom açısından olumlu sonuçlanmıştır. Metabolik sendrom komponentlerinin kilo kaybı ile düzelişip düzelmeyeceğinin anlaşılabilmesi için morbid obezli hastalarda daha fazla kilo kaybının daha uzun vadede sağlandığı prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda morbid obezlerde yukarıda tanımlanan metabolik değişiklikler TSH'nin normal kabul edildiği sınırlarda meydana gelmektedir. Literatürde morbid obezlerde normal TSH seviyeleri için tanımlanmış bir cut-off değişikliği yoktur (28). Çalışmamız retrospektif olarak dizayn edildiğinden ve normal, toplu ya da BMI'i <40 kg/m² olan obez kişiler dahil edilmediğinden bu grupları da içeren TSH seviyelerinin değerlendirildiği perspektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ

Bizim verilerimize göre morbid obeziteli kişilerde kilo kaybı tiroid fonksiyonlarında yalnızca FT4

düzeyinde artışa neden olmuştur ancak bu minimal artışın klinik bir önemi bulunmamaktadır. Hastalarımızda kan basıncı azalması, total kolesterolde azalma, bel çevresinde ve insülin direncinde azalma sağlanmış olup, kilo kaybı sonrası morbid obezite-ri devam etse bile metabolik sendrom parametrelerinde ilk 6 ay içinde düzelme olmuştur.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab* 2016 Jul-Aug; 20: 554-7.
2. Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, et al. Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms. *Horm Metab Res* 2016 Dec; 48: 787-94.
3. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122: 3035-43.
4. Zhang X, Li Y, Zhou X, Han X, Gao Y, Ji L. Association between serum thyrotropin within the euthyroid range and obesity. *Endocr J*. 2019 May 28; 66: 451-7.
5. Solanki A, Bansal S, Jindal S, Saxena V, Shukla US. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults. *Indian J Endocrinol Metab* 2013 Oct; 17: 167-9.
6. Shon HS, Jung ED, Kim SH, Lee JH. Free T4 is negatively correlated with body mass index in euthyroid women. *Korean J Intern Med* 2008 Jun; 23: 53-7.
7. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res* 2000 Nov-Dec; 32: 468-74.
8. Lu S, Guan Q, Liu Y, et al. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 17.
9. Arıkan Durmaz Ş, Atay Ç, Tuzcu A, Bahçeci M, Karaahmetoğlu S, Gökcalp D. Hipertiroidizm insülin rezistansına rağmen hipoleptinemi ile ilişkili olabilir. *Turk J Clin Lab* 2015; 6: 1-7.
10. Garcia-Solis P, Garcia OP, Hernández-Puga G, et al. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship. *Endokrynol Pol* 2018; 69: 292-303.
11. Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, et al. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 101-6.
12. Tarcin O, Abanonu GB, Yazici D, Tarcin O. Association of metabolic syndrome parameters with TT3 and FT3/FT4 ratio in obese Turkish population. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 137-42.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
14. Marzullo P, Minocci A, Mele C, et al. The relationship between resting energy expenditure and thyroid hormones in response to short-term weight loss in severe obesity. *PLoS One* 2018 Oct 19; 13: e0205293.
15. Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5023-

- 7.
16. Makepeace AE, Bremner AP, O'Leary P, et al. Significant inverse relationship between serum free T4 concentration and body mass index in euthyroid subjects: differences between smokers and nonsmokers. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 648–52.
17. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, et al. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 125–8.
18. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, et al. Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000341.
19. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: effects of weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1001-6.
20. Witte T, Völzke H, Lerch MM, et al. Association between serum thyroid-stimulating hormone levels and visceral adipose tissue: a population-based study in Northeast Germany. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 12-9.
21. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 145-52.
22. Gómez-Zamudio JH, Mendoza-Zubieta V, Ferreira-Hermosillo A, et al. High thyroid-stimulating hormone levels increase proinflammatory and cardiovascular markers in patients with extreme obesity. *Arch Med Res* 2016 Aug; 47: 476-82.
23. Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JD, Lechman RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138: 2569–76.
24. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid* 2014; 24: 223-31.
25. Kim HJ, Bae JC, Park HK, et al. triiodothyronine levels are independently associated with metabolic syndrome in euthyroid middle-aged subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31: 311-9.
26. Lertrit A, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Aekplakorn W, Sriphrapradang C. Thyroid function is associated with body mass index and fasting plasma glucose in Thai euthyroid population. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 468-73.
27. Corry DB, Tuck ML. Obesity, hypertension, and sympathetic nervous system activity. *Current Hypertension Reports*, March 1999; 1: 119–26.
28. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, et al. Reference values for TSH may be inadequate to define hypothyroidism in persons with morbid obesity: Diabetes study. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25: 788-93.