

Orijinal makale

Tiroid Fonksiyonları Obezite İçin Bir Risk Faktörü Müdür?

Feridun KARAKURT¹, Ayşe ÇARLIOĞLU¹, Mustafa KÖROĞLU², Burak UZ², Benan KASAPOĞLU²

¹ Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı, ANKARA
² Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Obezitede adiposite ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemek istedik. Hastalar anamnezlerinde tiroid hastalıkları olup olmadığı açısından sorgulandı. Aşık, subklinik hipotiroidi ve ötiroid olanlar belirlendi. Çalışmaya 230 kadın 27 erkek olmak üzere 257 obez, 196 kadın, 1 erkek olmak üzere 197 fazla kilolu, 189 kadın, 1 erkek olmak üzere 190 kontrol grubu (VKİ<25 kg/m²), toplam olarak 644 kişi retrospektif olarak alındı. TSH, serbest T4 (FT4), serbest T3 (FT3), açlık plazma insülini ve glukozu, insülin rezistansı için HOMA-IR, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi değerlendirildi. Obez olan grupta 20 subklinik, 8 aşık, kontrol grubta 28 subklinik, 5 aşık hipotiroidik vakaya rastlandı. Obezlerde TSH değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, aralarında pozitif ilişki saptandı. Ancak FT4, FT3 ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Obezite ile TSH, kilo alımı, VKİ, bel çevresi, açlık insülin, HOMA-IR aralarında pozitif korelasyon bulundu. Multivariante lineer regresyon analizi yapıldığında VKİ'nin TSH'ya önemli katkı sağladığı görüldü. Obezite tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak artmış TSH düzeyleriyle ilişkili olarak görüldü. Bu da bizi obezlerde TSH tiroid fonksiyonlarından bağımsız bir risk faktörüdür sonucuna ulaştırdı.

Anahtar Kelimeler : Obezite, TSH, tiroid fonksiyonları

ABSTRACT

Is the thyroid function a risk factor for obesity?

We wanted to investigate the relationship between circulating TSH levels and adiposity in obese people. We asked about thyroid dysfunctions in history of obese patients. It was determined euthyroid, hypothyroid, hyperthyroid subjects. Retrospective analysis was carried out on 257 obese (VKİ>30 kg/m², 230 women, 27 men), 197 over-weight patients (VKİ 25-30 kg/m², 196 women, 1 man), 190 control healthy group (VKİ<25 kg/m², 189 women, 1 man), total 644 subject. TSH, free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), fasting plasma levels of insulin and glucose, homeostasis model assessment (HOMA) for insulin resistance (HOMA-IR) body weight, height, body mass index (VKİ) and waist circumference were assessed.

Hypothyroid subjects were found 20 in obese group, 28 in control group as subclinic hypothyroid, 8 in obese group, 5 in control group as manifest hypothyroid. Serum TSH levels were higher in the obese than in the control subjects. In the study group (control and obese subjects), there was a significant positive correlation between serum TSH and body weight, waist circumference, fasting insulin, and HOMA-IR, there was no correlation between serum FT4 and any of the parameters. A multivariate linear regression analysis revealed that only VKİ contributed significantly to the variance of TSH. We reached this result that TSH is a risk factor in obesity as independent from the thyroid functions.

Key Words : Adiposity, TSH, thyroid function, obesity

GİRİŞ

Tirotropin (TSH) tiroid bezi fonksiyonlarını regüle eden önemli bir hipofiz hormonudur. TSH seviyeleri tiroid hormonunun biyolojik aktiviteleri açısından güvenilir bir indekstir. TSH'nın kilo alımında enerji dengesi düzenlenmesinde başlıca hormon olduğunu gösteren pek çok çalışmalar ile tiroid fonksiyonu ve adiposite arasında ilişkiyi gösteren çeşitli klinik çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda kilo alımı ile TSH arasında net ilişki gösterilse de¹⁻³, bazı çalışmalarda bu ilişki görülememiştir⁴⁻⁶.

Obez hastalarda TSH'nın adipoz dokuya etkisi hala tartışma konusudur. TSH adipogenezisi ve adipokin üretimini direkt olarak desteklemektedir. Normal tiroid fonksiyonlarına sahip obezlerde adiposite ve TSH arasındaki ilişki tekrar araştırılmalıdır. Hipofiz

bezi TSH aracılığıyla obesiteye tiroid fonksiyonlarından (FT4, FT3) bağımsız olarak katkıda bulunuyor olabilir.

Biz çalışmamızda obezite ile TSH ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemek istedik.

MATERYAL VE METOT

Çalışma Fatih Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı tarafından yapıldı. Polikliniğimize başvuran 230 kadın 27 erkek olmak üzere 257 obez (VKİ >30 kg/m²), 196 kadın, 1 erkek olmak üzere 197 fazla kilolu (VKİ 25-30 kg/m²), 189 kadın, 1 erkek olmak üzere 190 kontrol grubu (VKİ <25 kg/m²), toplam olarak 644 kişi retrospektif olarak alındı. Diyabeti, hipertiro-

idisi, kronik karaciğer ve kronik böbrek hastalığı olanlar ile diğer endokrin hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. TSH, FT4, FT3, açlık plazma insülini ve glukozu, lipidler, ürik asit, insülin rezistansı için HOMA-IR, kilo, boy, VKİ (kg/m^2 formülü ile hesaplandı), bel çevresi değerlendirildi. VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ obez, VKİ $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ fazla kilolu, VKİ $20\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ arası kontrol grubu olarak alındı. TSH, FT4, FT3 immün analizler yöntemi ile çalışıldı. Anamnezlerinde bir psikiyatrist tarafından depresyon tanısı konmuş ve en az 6 ay tedavi almış hastalar depresyon geçirmiş hasta olarak kayıt edildi.

Bütün istatistiksel analizler SPSS 11.5 programı ile yapıldı. Gruplar Student's T testi ile karşılaştırıldı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. TSH ile diğer parametreler arasında multivaryans lineer regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Antropometrik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Serum TSH seviyeleri obezlerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($P<0,05$). VKİ ile TSH arasında pozitif korelasyon görüldü. Ancak FT4, FT3 ile obezite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Obezite tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak artmış TSH düzeyleri ile ilişkili olarak görüldü.

AKŞ, HOMA-IR obez hastalarda daha yüksek bulundu ($P<0,05$). TSH VKİ, AKŞ, HOMA-IR ile istatistiksel olarak pozitif ilişkili bulundu.

TSH ile diğer parametreler arasında multivaryant regresyon analizi yapıldı. Bu analizde VKİ'nin anlamlı olarak TSH değişikliklerine katkıda bulunduğu görüldü (Tablo 2). Bunlara HOMA-IR, AKŞ, açlık insülini eklendiğinde ilişkinin ortadan kalktığı saptandı (Tablo 3).

Obezlerde ürik asit, AKŞ, kreatinin, trigliserit, GFR düzeyleri daha yüksek ($P<0,05$), HDL değerleri hem kontrol hem de fazla kilolu gruptan daha düşük ($P<0,05$) bulundu. Hastalarda hipertansiyon daha yaygın olarak görüldü (obez hasta grubunda 42, kontrol grubunda 3, fazla kilolu grupta 3 hipertansiyon tanılı ve en az 1 antihipertansif tedavi alan hasta vardı ($P=0,000,1$) bunlarda tansiyon ölçüm değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu). Obezler daha çok doğum sayısına sahip bulundu ($P<0,05$). Anamnezleri değerlendirildiğinde kilo alımlarının daha çok doğum ve süt verme sonrası olduğu öğrenildi. VKİ ile ürik asit, kreatinin, ALT, AKŞ, trigliserit, GFR, gebelik sayısı, doğum sayısı arasında pozitif korelasyon; HDL arasında negatif korelasyon bulundu. Obez grupta depresyon geçirmiş hasta sayısı 47, fazla kilolu grupta 9, kontrol grupta 14 bulundu. Obez grupta depresyon geçirmenin daha sık olduğu görüldü (sırasıyla $P=0,001$, $P=0,01$).

Tablo 1. Antropometrik ve klinik özellikler

	Obez grup	Fazla kilolu grup	Kontrol grup
Sayı	257	197	190
Yaş (yıl)	50,46±11	52,48±7,22	52,9±9,1
VKİ (kg/m^2)	33,81±3,56*	27,32±1,34**,***	22,87±1,5
Bel çevresi (cm)	106,15±10,18	96,66±4,04	76,15±5
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	129,8±18,56	122±12,58	122,5±5
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	83,29±12,15	80±8,16	80±0,0
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	1,93±1,76*	2,03±1,6	1,7±1,57
FT4 (ng/dL)	14,34±5,11	14,19±2,94	14,46±3,56
FT3 (pg/mL)	2,71±0,85	2,65±0,53	2,65±0,47
AKŞ (mg/dL)	92,61±13,94*	90±9,66	88,29±9,74
açlık insülin (mIU/mL)	11,65±5,9	11±6,1	9,2±4,08
HOMA-IR	2,64±1,43*	2,61±1,6	1,48±0,34
AST (U/L)	20,02±7,75	19,07±5,07	18,85±7,98
ALT (U/L)	24,07±15,63*	20,13±9,61	19,31±11,14
GGT (U/L)	33,5±25,94*	28,4±5,4	21,82±17,19
CRP (mg/L)	4,6±2,15*	5,62±7,93	2,67±2,15
Total kolesterol (mg/dL)	195,6± 41	212,11±39,46	211,57±38,12
HDL-C (mg/dL)	55,31±20,76*,***	61,39±15,76	61,73±20,29
LDL-C (mg/dL)	115,08±30,47	123,4±36,52	112,89±29,43
Trigliserit (mg/dL)	150,02±81,39*	125,66±60,66	118,9±45,70
Ürik asit (mg/dL)	4,94±1,15*	4,48±1,04	4,24±1,06
Doğum sayısı	2,87±1,56*	2,56±1,35	2,11±1,13
Gebelik sayısı	4,4±2,79*	3,85±2,21	3,37±2,19
GFR (ml/dk)	131,71±31,16*	110,76±25,67	95,41±20,79**
Depresyon geçirmiş hasta sayısı	47*	9	14

* $p<0,05$ obez ve kontrol grubu arasında karşılaştırma ** $p<0,05$ fazla kilolu, kontrol grubu arasında karşılaştırma

*** $p<0,05$ obez grupla, fazla kilolu grup arasında karşılaştırma

Tablo 2. TSH ve VKİ arasında univaryant linear regresyon analizi

	B	P değeri
VKİ	0,096	0,049

Tablo 3. TSH ve diğer metabolik faktörler arasında multivaryant linear regresyon analizi

	B	P değeri	r değeri
VKİ	0,149	0,375	0,003
Bel çevresi	-0,206	0,217	-,02
Açlık insülin	4,33	0,082	0,112
HOMA-IR	-4,4	0,089	0,05
AKŞ	0,43	0,228	-0,1

TARTIŞMA

Obezite ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki hakkında pek çok çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamız önceden de bildirildiği gibi fazla kilolu kişilerle normal tiroid fonksiyonları arasında güçlü bir ilişki olduğunu doğrulamaktadır^{15,17,21}. Ancak hala serum TSH seviyeleri ile artan obezite derecesi arasındaki pozitif korelasyon üzerinde durulmaktadır. Bu önemli ilişki obez olmayan sağlıklı grubun ilave edilmesiyle artmaktadır. Bizim çalışmamızda da obezite tiroid fonksiyonlarından bağımsız olarak artmış TSH düzeyleri ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Son çalışmalar erkek ve diğer memeli türlerinde adiposit ve preadipositlerde TSH reseptörlerini göstermişlerdir⁸⁻¹⁰. TSH tarafından oluşturulmuş sinyal, adiposit dokuda protein kinaz bağımlı cAMP'nin aktivasyonu aracılığı ile olmaktadır⁴. İn vitro, in vivo çalışmalar göstermiştir ki yağ dokuda TSH reseptörleri aracılığıyla TSH aktivasyonu adiposit içinde preadipositlerin farklılaşmasını, adipogenezle adipoz dokunun büyümesini sağlamaktadır^{8,12}. Adipoz doku major bir endokrin organdır. Adipoz dokuda karaciğer, beyin, kaslar, pankreatik beta hücrelerindeki gibi diğer dokularda metabolik ve inflamatuvar etkileri olan birçok adipokinler üretilir, salgılanır^{13,14}. TSH direkt olarak adipokinlerin sentez ve salgılanmalarını sağlar (beyinde aktif olarak çalışan ve iştahı kontrol eden leptin gibi).

Gözlemsel çalışmalarda pekçok hipofizer hormonların reseptörleri yağ dokuda gösterilmiştir¹⁰. Bu da hipotalamik-hipofizer-adipoz aksı desteklemektedir. TSH ve adiposite arasındaki pozitif ilişki aşağı doğru akışı göstermektedir. Böyle bir aks bir feedback sistemini gerekli kılmaktadır. Böylece bu ilişki TSH ve adiposite arasındaki pozitif ilişkiyi açıklayabilir.

Yağ kitlesi artışı, özellikle visseral yağ dokudaki artış, çoğu adipokinlerin üretim ve salgılanmasında artışa neden olur⁷. Adipokinler arasında kapsamlı bilgi alışverişi leptin aracılığı ile baskın olarak hipotalamusta iştahın inhibisyonu sayesinde mümkündür. Leptin ve TSH seviyeleri arasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir^{16,18,19}.

Obezite metabolik sonuçları açısından çok önemlidir. İnsülin rezistansı, diyabet, lipid metabolizma bozuklukları, hipertansiyona yatkınlık, hiperürisemi, sedanter yaşam ve bu metabolik sonuçlarla ortaya çıkan koroner arter hastalığı riski obeziteyi daha da önemli kılmaktadır. Bizim obez hastalarımızda da kontrol grubuna göre AKŞ, trigliserit, ürik asit daha yüksek, HDL-Kolesterol daha düşük bulundu. Obezlerde hipertansiyon sıklığı daha yüksek bulundu. Obezite, özellikle visseral obezite, insülin rezistansı ile ilişkilidir²⁰. HOMA-IR'da 2 kat artış obez gruplarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda serum TSH ile HOMA-IR ve açlık plazma insülini arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu da gösteriyor ki adipogenezde TSH'nın rol alması metabolik sonuçların ürünü olabilir.

Beklendiği gibi ötiroid obez ve kontrol grupları arasında ortalama FT4 seviyeleri normal sınırlar içindedir. Bizim çalışmamızda da serum FT4 ile adipozitenin parametreleri arasında herhangi bir istatistiksel ilişkiye rastlanmadı. Obezite ile TSH arasındaki pozitif ilişki, TSH ile adipoz doku arasında kilo alımının düzenlenmesindeki ilişkiye bağlı olabilir.

Bizim çalışmamızda adipozitede TSH'nın direkt bir rolü olduğu gösterilemedi. Bu ancak gözlemsel bir çalışma ile adipozite ile TSH arasındaki ilişkiyi amaçlayan geniş spektrumlu büyük katılımlı çalışmaların cevabı ile yapılandırılabilir. Hala artan TSH seviyelerinin yağ depolanmasına katkıda bulunup bulunmadığı bilinmiyor. Adipoz dokuda TSH reseptörlerinin olması da önemli noktalardan biridir. TSH obezite ile pozitif korele olup obezite, artan TSH ile insülin rezistansına yol açıyor olabilir. Obezite önemli bir koruyucu hekimlik konusudur. Hastalar daha çok doğum ve süt verme sırasında kilo almaktalar ve bu kiloları verememektedirler. Sedanter yaşam bu süreci daha da çok provake etmektedir. Bizim hastalarımızda da obezite ile doğum ve gebelik sayısı arasında pozitif ilişki bulundu. Her ne kadar obezite ile artan TSH arasında pozitif ilişki olsa da obezite etiopatogenezinde aşırı gıda alımı, artan gebelik, doğum sayısı, sedanter yaşam gibi faktörlerin daha ön planda olduğu aşıkardır. Bu yüzden minimal TSH artışının metabolik olaylardaki rolünün aşırı yorumlanmalarına sebep olmaması için dikkatli olunmalıdır.

REFERANSLAR

1. Naslund E, Andersson M, Degerblad P, Kogner P, Kral JG, Rössner S, et al. Associations of leptin, insulin resistance and thyroid function with long-term weight loss in dieting obese men. *J Intern Med* 2000;248: 299–308.
2. Tagliaferri M, Berselli ME, Calo G, Minocci A, Savia G, Petroni ML, et al. Subclinical hypothyroidism in obese patients: relation to resting energy expenditure, serum leptin, body composition, and lipid profile. *Obes Res* 2001;9: 196–201.
3. Roti E, Minelli R, Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24: 113–5.
4. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 1421–32.
5. Ritz P, Dumas JF, Salle A, Simard G, Malthiery Y, Rohmer V. Thyroid hormones and obesity. *Ann Endocrinol* 2002;63:135–9.
6. Krotkiewski M. Thyroid hormones and treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24: 116–S9.
7. 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.
8. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res* 2000;32: 468–74.
9. Bell A, Gagnon A, Grunder L, Parikh SJ, Smith TJ, Sorisky A. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279: 335–40.
10. Schaffler A, Binart N, Scholmerich J, Buchler C. Hypothesis paper Brain talks with fat—evidence for a hypothalamic-pituitary-adipose axis? *Neuropeptides* 2005;39: 363–7.
11. Antunes TT, Gagnon A, Bell A, Sorisky A. Thyroid-stimulating hormone stimulates interleukin-6 release from 3T3–L1 adipocytes through a cAMP-protein kinase A pathway. *Obes Res* 2005;13: 2066–71.
12. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARGgamma), and thyrotropin receptor by PPARGgamma agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 2352–8.
13. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The Adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144: 3765–73.
14. Cristina M. Rondinone. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine* 2006;29: 81–90.
15. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F, Smith TJ, Sorisky A. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290: E1140–4.
16. Menendez C, Baldelli R, Camina JP, Escudero B, Peiona R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol* 2003;176: 7–12.
17. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005;184: 285–93.
18. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2003;149: 257–71.
19. Seoane LM, Carro E, Tovar S, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul Pept* 2000;25: 25–9.
20. Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, et al. Insulin resistance and body fat distribution. *Diabetes Care*. 1996;19: 287–91.
21. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, Pitt T, Udomsawaengsup S, Chand B, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2007;3: 631–5.

Yazışma adresi:

Dr. Ayşe ÇARLIOĞLU
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beştepe-Ankara
e-mail:kargiliayse@yahoo.com
Yazının geldiği tarih : 01.12.2008
Yayına kabul tarihi : 10.02.2009