



T. C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BENİGN VE MALİGN NODÜLER TİROİD HASTALIKLARINDA
METABOLİK SENDROM VE BİLEŞENLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEVİNÇ CAN

ANKARA-2011



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BENİGN VE MALİGN NODÜLER TİROİD HASTALIKLARINDA
METABOLİK SENDROM VE BİLEŞENLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevinç CAN

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Aslı NAR

Ankara 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum, uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış olduğu çok değerli katkılarından dolayı değerli hocam ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. A. Eftal Yücel'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve tezimin yazımı aşamasında bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Aslı Nar'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan çok değerli hocalarıma,

Bilgisine sonsuz güvendiğim, tanımaktan çok mutlu olduğum, kendisinden her yönden destek gördüğüm değerli uzmanım Dr. Cüneyd Anıl'a,

Asistanlığım süresince beraber çalıştığımız ve kendilerinden bir şeyler öğrenme fırsatı bulduğum tüm iç hastalıkları uzmanlarına,

4 yıllık asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık hayatım boyunca yakından tanıma fırsatı bulduğum, iyi ve kötü her anımda yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen değerli dostum doktor Betül Erişmiş'e,

Maddi ve manevi desteklerini hep hissettiğim değerli annem, babam ve kardeşlerime

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Sevinç Can

ÖZET

Metabolik Sendrom (MetS) insülin direncinin belirgin rol oynadığı ve metabolik anormalliklerin kümelendiği bir tablodur. Önceki çalışmalarda insülin direnci (İD) olan hastalarda tiroid hacmi ve nodül prevalansının artmış olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmada benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olanlarda metabolik sendrom ve bileşenlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Dörtüyüzotuz ötiroid benign nodüler ve 370 ötiroid malign nodüler tiroid hastalığı olan toplam 800 hasta metabolik sendrom ve bileşenleri yönünden incelendi. MetS parametrelerinin yanı sıra insülin düzeyleri ve homeostasis model assessment- IR (HOMA-IR) ile hesaplanan İD seviyeleri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 800 hastanın %59,8'inde metabolik sendrom saptandı. Benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olan gruplar arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (benign nodüler grupta % 61,4, malign nodüler grupta % 57,8, $p>0,05$). Metabolik sendrom bileşenleri incelendiğinde en çok yüksek bel çevresi değeri (%65), ikinci sıklıkta düşük HDL kolesterol düzeyi (%64,8) ve en az da yüksek kan şekeri değeri (%30,8) olduğu saptandı. Benign ve malign nodüler tiroid hastaları ayrı ayrı incelendiklerinde ise benign grubun MetS bileşen dağılımı genel ortalama ile benzer sıklıkta olup, malign grubun MetS bileşen dağılımında en sık düşük HDL kolesterol düzeyi (%71,9), en az ise kan basıncı yüksekliği (%26,2) olduğu bulundu. Benign ve malign nodüler tiroid hastaları arasında insülin düzeyleri ve insülin direnci açısından anlamlı fark saptanmadı.

Popülasyon verileri gözönüne alındığında, sonuçlar nodüler tiroid patolojisi olan hastaların, nodüler tiroid hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak artmış metabolik sendrom prevalansına sahip olduklarını göstermektedir. Bizim verilerimiz nodül formasyonu için insülin direncinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ancak benign ve malign nodüler gruplar arasında MetS bileşen dağılımı açısından fark olmadığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Metabolik sendrom, insülin direnci, tiroid, nodül, benign, malign

ABSTRACT

The metabolic syndrome (MetS) is a condition with a group of metabolic abnormalities where insulin resistance (IR) plays a major role. Previous studies have shown that in patients with insulin resistance, the thyroid volume and nodule prevalence were increased. The aim of our study is to evaluate the metabolic syndrome and its components in patients with benign and malignant nodular thyroid disease.

A total of 800 patients (430 euthyroid benign nodular and 370 euthyroid malignant nodular thyroid diseased) were analyzed for metabolic syndrome and its components. Serum insulin levels and the level of IR estimated by HOMA-IR (homeostasis model assessment-IR), as well as other MetS parameters were evaluated.

Metabolic syndrome was detected in 59,8 percent of 800 patients. There was no significant difference between benign and malignant thyroid nodular disease groups related to prevalence of the metabolic syndrome (61,4% in benign nodular group, 57,8% in malignant nodular group, $p>0,05$). When metabolic syndrome components were analysed, it was determined that the most common component was abdominal obesity (65%), followed by low HDL-C level (64,8%), and high blood glucose level (30,8%). When patients with benign and malignant thyroid nodular disease were evaluated separately, the occurrence of the MetS components were found in similar frequency in the benign group compared to the overall average. In malignant group, it was determined that the low HDL-C level was the most common and the high blood pressure was the least commonly seen component. There was no significant difference between benign and malignant thyroid nodular disease groups in terms of insulin levels and insulin resistance.

When the population data is considered, the results suggest that patients with nodular thyroid disease have significantly increased metabolic syndrome prevalence compared to patients without nodular thyroid disease. Our data provides evidence that IR is an independent risk factor for nodule formation, however there is no significant difference between benign and malignant thyroid nodular disease in terms of distribution of components of MetS.

Key words: Metabolic syndrome, insulin resistance, thyroid, nodule, benign, malignant

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
Abstract	iii
İçindekiler	iv
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	v
Şekil ve tablolar dizini.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Metabolik Sendrom	2
2.1.1 İnsülin direnci ve hiperinsülinemi	4
2.1.2 İnsülin sinyal kaskadı	5
2.1.3 Lipid teorisi	6
2.1.4 İnsülin/IGF-1	7
2.2 Tiroid bezi	8
2.2.1 Tiroid bezi anatomisi ve tiroid bezinin büyümesi	8
2.2.2 Tiroid nodüllerinin insidansı ve nedenleri.....	8
2.2.3 Tiroid bezinin tanısal görüntülenmesi.....	9
2.2.4 Tiroid hiperplazisi ve onkogenezi	10
2.2.5 Tiroid kanserlerinin insidansı.....	11
2.2.6 Tiroid Kanserlerinin Sınıflandırılması	11
2.2.7 Tiroid kanserlerinde evreleme.....	15
2.3 Tiroid ve Metabolik Sendrom.....	16
2.3.1 Metabolik sendrom ve kanser.....	18
3. BİREYLER VE YÖNTEM	20
3.1 Çalışma grupları	20
3.2 Çalışma protokolü, çalışmaya kabul ve dışlama kriterleri.....	20
3.3 İstatistiksel değerlendirme	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇLAR	34
7. KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AACE	:	American Association of Clinical Endocrinologist
AGR	:	Agouti-related Protein
APG	:	Açlık Plazma Glukozu
AMPK	:	Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase
BÇ	:	Bel Çevresi
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi
cAMP	:	Cyclic Adenosine Monophosphate
DM	:	Diabetes Mellitus
EGIR	:	The European Group for the Study of Insulin Resistance
EGF	:	Epidermal Growth Factor
FGF	:	Fibroblast Growth Factor
FTC	:	Foliküler Tiroid Carsinom
GLUT	:	Glukoz Transporter
GSF	:	Growth Stimulating Factor
GTB	:	Glukoz Tolerans Bozukluğu
HPT	:	Hipotalamik-Hipofizer-Tiroid
IDF	:	International Diabetes Foundation
IGF	:	İnsülin-like Growth Factor
IGFBP	:	IGF bağlayan protein
IGF-R	:	İnsülin-like Growth Factor Reseptör
IRS	:	İnsulin Reseptör Substrat
İD	:	İnsülin Direnci
İR	:	İnsülin Reseptörü
MetS	:	Metabolik Sendrom
MTC	:	Meduller Tiroid Carsinom
NCEP ATP III	:	The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report

NHANES	:	National Health and Nutrition Examination Survey
ÖDG	:	Ötiroid Diffüz Guatr
ÖMNG	:	Ötiroid Multinodüler Guatr
ÖNG	:	Ötiroid Noduler Guatr
PI 3-kinaz	:	Phosphoinositide-3 kinase
PKB	:	Protein Kinaz B
PKC	:	Protein Kinaz C
PTC	:	Papiller Tiroid Carsinom
PVN	:	Paraventriküler Nukleus
TİİAB	:	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TNF	:	Tumor Necrosis Factor
TNM	:	Tümör Nod Metastaz
TSH	:	Thyroid Stimulating Hormon
TSHR	:	TSH Reseptör
TRH	:	Thyrotropin Releasing Hormon
USG	:	Ultrasonografi
WHO	:	World Health Organisation

ŞEKİL VE TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : Metabolik sendrom tanı kriterleri	3
Tablo 2 : Tiroid nodüllerinin nedenleri	9
Tablo 3 : TNM (Tümör Nod Metastazı) skorlama sistemi ve TNM evreleme.....	15
Tablo 4 : Metabolik sendromu olan ve olmayan grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	22
Tablo 5 : Çalışma gruplarının demografik özellikleri	22
Tablo 6 : Benign ve malign nodüler tiroid hastalıklarının MetS varlığına göre dağılımı	23
Tablo 7 : Benign ve malign nodüler tiroid hastalıkları alt gruplarında MetS sıklığı.....	23
Tablo 8 : Malign nodüler tiroid hastalıkları evrelerine göre metabolik sendrom ilişkisi	23
Tablo 9 : Kan basıncı yüksekliğinin benign ve malign nodüler tiroid hastalıklarına göre dağılımı.....	24
Tablo 10 : Benign ve malign gruplarda bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması	25
Tablo 11 : Metabolik sendrom da HOMA-IR, insülin düzeyi ve İD ilişkisi	25
Tablo 12 : Benign ve malign nodüler tiroid hastalarında insülin direnci sıklığı	26
Tablo 13 : Cinsiyete göre bel çevresi, HDL kolesterol ve APG dağılımı	26
Tablo 14 : Metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı	27
Tablo 15 : Benign ve malign grupta metabolik sendrom sıklığının Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubu ile karşılaştırılması	27
Tablo 16 : Metabolik sendrom bileşenlerinin benign ve malign grup ile Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubuna göre karşılaştırılması	28

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid hormonlarının lipid ve glukoz metabolizması ve kan basıncı üzerinde pek çok etkisi bulunmaktadır (1). Tiroidin fonksiyonel değişiklikleri ile metabolik sendrom ve komponentlerinin ilişkili olabileceği konusu güncelliğini koruyan bir tartışmadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan kaynaklanan bazı hormonal veya humoral mediatörlerin hipotalamo-hipofizer-tiroid (H-P-T) aksını stimüle ettiği ve şüphelenilen ana mekanizmanın leptin ve tiroid hormonları arasındaki olası ilişki olduğu ileri sürülmektedir (2-4).

Son çalışmalar insülin rezistansının tiroid nodül prevalansı ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu ve diferansiye tiroid karsinomu gelişimi için risk faktörü olabileceğini ileri sürmektedir (5,6). İnsulin/IGF-1 sinyal yolağının tiroid gen ifadesinin düzenlenmesi ve ek olarak tiroisit proliferasyonu, diferansiyasyonu ve malign transformasyonu ile ilişkili olabileceği uzun zamandır bilinmektedir.

Sonuç olarak metabolik sendrom veya ilişkili komponentleri ile tiroidin fonksiyonel/morfolojik anormallikleri arasındaki ilişki ilgi çekmektedir. Bu çalışmadaki amacımız benign ve malign nodüler tiroid hastalarını metabolik sendrom sıklığı ve bileşenleri açısından değerlendirmek, Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması sonuçları ile karşılaştırarak tiroid-metabolik sendrom ilişkisinde literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS); santral obezite, glukoz tolerans bozukluğu (GTB) veya tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hipertrigliseridemi, düşük HDL ve hipertansiyon gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için çoklu risk faktörlerinin bir kümelenmesidir (7). Metabolik sendrom bileşenleri üzerinde genel bir anlaşma olmasına rağmen hala tartışılmaktadır. Metabolik sendrom tanı kriterleri WHO (World Health Organisation), EGIR (The European Group for the Study of Insulin Resistance), NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), IDF (International Diabetes Foundation) tarafından birbirinden çok az farklı şekillerde tanımlanmıştır (8,9) (Tablo 1). Bu tanı kriterleri ile ortaya konan klinik durumun adı 2001'de NCEP ATP III panelinde fikir birliği ile metabolik sendrom olarak kararlaştırılmıştır (10). Bu panel sonuçlarına göre aşağıdaki 5 kriterden en az 3 tanesinin olması tanı için yeterlidir (11):

- Abdominal obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm ve erkeklerde >102 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)
- Hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg)
- Açlık kan şekeri düzeyinde artış (≥ 110 mg/dl)

NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı koymak için insülin direncinin gösterilmesi gerekmez ve diyabetli hastalar tanı dışında değildir (8). WHO ve IDF kriterlerine göre farklılıklar vardır (9).

NCEP kriterlerine göre NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) veritabanı kullanılarak Amerika Birleşik Devletleri metabolik sendrom prevalansı tahmin edilmiştir. Metabolik sendromun genel yaşa göre düzenlenmiş prevalansı %23,7'dir. Metabolik sendrom prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır; 20-29 yaş arasında %6,7 olup, 60-69 yaş arasında %43,5'tir (12). Türkiye'de yapılan çalışmalarda MetS prevalansı kadınlarda %38,6 ile %40,1 arasında ve erkeklerde %23,7 ile %27 arasında saptanmıştır (13-15).

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
İnsulin direnci	IGT IFG T2DM İD Aşağıdaki ≥ 2 kriter	İD Hiperinsülinemi Aşağıdaki ≥ 2 kriter	Aşağıdaki ≥ 3 kriter	IGT ya da IFG Tanımlanmış değer yok	
Vücut ağırlığı	BKO Erkek >0.90 Kadın >0.85 VKİ >30 kg/m ²	BÇ Erkek ≥ 94 cm Kadın ≥ 80 cm	BÇ Erkek >102 Kadın >88 cm	BMI ≥ 25 kg/m ²	BÇ de artış (populasyona spesifik) Aşağıdaki ≥ 2 kriter
Lipid	TG ≥ 194 mg/dL HDL-C Erkek <35 mg/dL Kadın <39 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL veya HDL-C <39	TG ≥ 150 mg/dL HDL-C Erkek <40 mg/dL Kadın <50 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL HDL-C Erkek <40 mg/dL Kadın <50 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL ya da TG tedavisi HDL-C Erkek <40 mg/dL Kadın <50 mg/dL ya da tedavisi
Kan basıncı	$\geq 140/90$ mm Hg	$\geq 140/90$ mm Hg veya İlaç tedavisi	$\geq 130/85$ mm Hg veya ilaç tedavisi	$\geq 130/85$ mm Hg	Sistolik ≥ 130 mm Hg ya da Diastolik ≥ 85 mm Hg ya da ilaç tedavisi
Glukoz	IGT, IFG ya da T2DM	IGT ya da IFG	≥ 110 mg/dL	IGT or IFG (AKŞ 110-125 mg/dL)	≥ 100 mg/dL
Diğer	Mikroalbuminüri			* İD diğer özellikler	

EGIR; The European Group for the Study of Insulin Resistance, WHO; World Health Organisation, ATP III; Adult Treatment Panel III report, AACE; American Association of Clinical Endocrinologist, IDF; International Diabetes Foundation

İD; İnsülin Direnci, IFG; Bozulmuş Açlık Glukozu, IGT; Bozulmuş Glukoz Toleransı, BKO; Bel/kalça oranı, VKİ; Vücut Kitle İndeksi, BÇ; Bel Çevresi, HDL-K; High-Density Lipoprotein-Kolesterol, TG; Trigliserid, APG; Açlık Plazma Glukozu, KVH; Kardiyovasküler Hastalık, PCOS; Polikistik Over Sendromu

* İD diğer özellikler; Ailede Tip 2 DM, PCOS, sedanter yaşam, ileri yaş, Tip2 DM duyarlı etnik grup

2.1.1 İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülinin esas fonksiyonu enerji homeostazisini kontrol etmektir (16). İnsülin, bu görevini yaparken üç temel dokuda etkinlik gösterir. Bunlar karaciğer, yağ ve kas dokularıdır. İnsülinin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için pankreasın hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak hücrelerin membranında bulunan özgün reseptörlerle ilişkiye girmesi gereklidir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin, internalize edilerek etkisini gerçekleştirecek bir seri postreseptör olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında oluşabilecek bir aksama, organizmanın insüline normalin altında yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır. Periferik insülin direnci (İD) ekzojen veya endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması olarak tanımlanmaktadır (16,17).

İnsülin direnci bir dizi fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, over disfonksiyonu) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (18,19).

İnsülin direncinin varlığı; tip 2 diyabet, hipertrigliseridemi, hipertansiyonu olan hastalarda, metabolik sendrom ya da erken bir patogenetik olay için nedensel bir faktör olduğu fikrine yol açmıştır (20). İnsülin direnci pankreas hücre tarafından fazla insülin salgılanması ve karaciğer tarafından insülin yıkımı azalması ile oluşur ve organları etkiler (kas, karaciğer, yağ dokusu) (20). İnsülin etkisini iskelet kası ve yağ dokusuna glukoz alımını sağlayarak ve karaciğerde endojen glukoz yapımını azaltarak gerçekleştirmektedir. İnsülin direnci durumunda ise bu organların insüline yanıtı bozulmuştur. Sonuç olarak, hiperglisemi ve pankreatik β hücrelerinden daha fazla reaktif insülin sekresyonu meydana gelir. Artmış insülin miktarı bir süre bozulmuş insülin yanıtını kompanse eder, ancak İD giderek artar. İnsülin direncinin meydana gelmesinde hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin sayısında veya aktivitesindeki azalmanın yanı sıra insülin uyarısına ve glukoz tutulumundaki değişime yanıt vermekten sorumlu hücre içi moleküler mekanizmalardaki değişikliklerin de rolü bulunmaktadır (18-20). İnsülin duyarlılığını artıran ve insülin seviyesini azaltan tedaviler; yaşam tarzı değişikliği (diyet, egzersiz), metformin ve thiazolidinedion ile glukoz intoleransı olanlarda diyabet gelişmesi gecikmekte ya da önlenmektedir (21,22). Bu hipotez ile insülin direncinin ve hiperinsülineminin moleküler mekanizması açıklanamamıştır.

2.1.2 İnsülin Sinyal Kaskadı

Metabolik sendrom ilk tanımlandığı günden beri patogenezindeki birliktelikleri nedeniyle İD ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma '*İnsülin Direnci Sendromu*' denilmesine neden olmuştur. Bu sendromu daha iyi anlayabilmek için insülin sinyalizasyon yolağını incelemek gereklidir.

İnsülin reseptörü bir transmembran protein olup, birbirlerine disülfid köprüleri ile bağlı, hücre yüzeyi dışında bulunan iki α -subunit ile hücre membranına lokalize iki β -subunitin oluşturduğu bir komplekstir (23). Hücre dışında bulunan α -subunitesi insülinle direkt temasa giren kısımdır. β -subunitesi ise hücre dışı, transmembran ve hücre içi bölümleri olan daha büyük bir subünitedir. İnsülinin α -subunitesine bağlanmasıyla birlikte reseptör aktive olur ve β -subunitesinin intrasellüler bölümde yer alan tirozin rezidülerinin otoposforilasyonu ile reseptörün kinaz aktivasyonu başlar (23). İnsülin reseptörü aktive olunca tirozin kinaz rezidüsündeki substrat proteinleri fosforile eder ve fosforile olmuş bu rezidüler tanımlanan yolağın altındaki efektörler için bağlanma alanı olarak işlev görürler.

Bugüne kadar dört farklı insülin reseptör substrat (IRS) molekülü klonlanmıştır (IRS-1,2,3,4) (24). IRS molekülleri, insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinin oluşmasında özgül rollere sahiptir (25). Deneysel çalışmalar insülin yanıtlarının büyük kısmının IRS-1 ve IRS-2 aracılığıyla olduğunu göstermektedir (26).

Bir sonraki basamak IRS moleküllerinin fosfoinozid-3 kinazı (PI 3-kinaz; phosphoinositide-3 kinase) aktive etmesidir. PI 3-kinaz da protein kinaz B (PKB) ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olur. PKB, insülinin glukoz transportu, glikojen sentezi, protein sentezi, lipogenez ve hepatik glikoneogenezin supresyonu üzerindeki etkilerine aracılık eder (27).

Protein kinaz B insüline duyarlı dokularda glukoz transporterleri (GLUT) aracılığıyla glukoz alımını ve hücre içi glukoz metabolizmasını kolaylaştırır. PKB; GLUT-4'ün plazma membranına hareketini uyarır (28). Aktive PKB'nin bazı kısımları sitoplazma yoluyla nükleusa girer ve bilinmeyen bir mekanizma ile gen ekspresyonunu etkiler (29). PI-3 kinaz ve PKB insülinin birçok etkisinde santral moleküller olduklarından, bu moleküllerin aktivite, ekspresyon seviyeleri ve olasılıkla gen mutasyonları İD'de rol oynayabilir.

Düzenleyici P85 subunit gen mutasyonları insanda belli insülin uyarılarının iletilmesinde rol oynayan diğer proteinlerdeki mutasyonlarla veya obezite ile birlikte olduğunda, İD'ne veya diyabete yol açabilmektedir (30).

Hipotez olarak, MetS insülin sinyal kaskadındaki genetik anormalliklere bağlı olabilir. Bu olasılığa uygun olarak IRS 1 ve IRS 2 deki mutasyon sonucu ilk hedefin insülin reseptör tirozin kinaz olduğu ve insülin direncine ve diyabet gelişimine neden olduğu transgenik farelerde gösterilmiştir (26).

2.1.3 Lipid Teorisi

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi insan ve deney hayvanlarında obezite ve hücrelipid metabolizması disregülasyonu ile bağlantılı bulunmuştur (31). Lipid metabolizması ve metabolik sendrom bileşenleri arasındaki bağlantıyı açıklamak için farklı mekanizmalar ele alınacaktır.

- **Artmış Serbest Yağ Asidi**

Yaklaşık 50 yıl önce Randle ve arkadaşları yükselmiş serbest yağ asitlerinin insülin ile uyarılmış glukoz kullanımını azalttığını göstermiştir (32). Pürivat dehidrogenaz aşamasında glukoz oksidasyonunun inhibisyonu ve sitozolik sitrat konsantrasyonunun artması ile ilişkili olarak serbest yağ asidi artmaktadır. Sitrat seviyesindeki artış ile glikoliz inhibe olur, heksokinaz inhibisyonu ile glukoz 6 fosfat artar ve bunlara ikincil olarak insülin ile uyarılmış glukoz alımı azalır (33). Serbest yağ asidi düzeyi artmış olduğu bilinen Tip 2 DM'li ve obez hastalarda aynı mekanizma ile insülin direnci olabileceği öne sürülmüştür (34).

- **Yağ Asidi Metabolizması Değişikliği**

İnsülin direncine yol açacak ikinci yağ asidi metabolizması bozukluğu; uzun zincirli yağ asidi açılCoA oksidasyonu ve esterleşmesi bozukluğudur (35). Kemirgen kas deneylerinde artmış Malonil CoA konsantrasyonu ile insülin direnci arasında korelasyon bulunmuştur. Mitokondriyal disfonksiyonun sonucu olarak yağ asidi oksidasyonu azalır. Obezite ile ilişkili Tip 2 DM'li hastalarda, insülin direnci olan yaşlı hastaların kaslarında mitokondriyal fonksiyon, sayı ve büyüklüklerinde azalmalar saptanmıştır (36). AMPK (Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz) hücre metabolizması ve mitokondri fonksiyonunu düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir enzimdir (37). AMPK aktivitesinin azalması ve Malonil CoA artışı insülin direnci ile ilişkilidir ve AMPK'yı etkinleştirmek için

oksidatif stres ve inflamasyon artış gösterir (38). Çok sayıda endojen hormonlar (örneğin, adiponektin ve leptin) ve insülin direncini azaltan farmakolojik ajanların (örneğin, metformin, tiazolidinedionlar, α -lipoik asit), AMPK'yı etkinleştirdiği ve deney hayvanlarında Malonil CoA konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (37).

- **Diğer Mekanizmalar**

Lipid metabolizması ve metabolik sendrom bileşenleri arasındaki bağlantıyı açıklamak için oksidatif ve proinflamatuvar değişiklikler ile ilgili teoriler de yer almaktadır. Lipid metabolizmasında değişikliklere yol açan proinflamatuvar değişiklikler metabolik sendroma neden olmaktadır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar TNF- α ile indüklenen inflamasyonun iskelet kasında AMPK aktivitesinin azalmasına yol açtığı düşünülmekte ve bu teoriyi desteklemektedir (39).

2.1.4 İnsülin/IGF-1

Memelilerde insülin sinyal sisteminin 3 ligandı vardır: insülin, IGF-1 ve IGF-2 (40). IGF-1 ve IGF-2 yüksek afiniteyle IGF-1 reseptörlerine (IGF-1R) bağlanırlar. İnsülin ise iki IR'e (IRb ve IRa) sırasıyla yüksek ve orta afiniteyle bağlanır. Bununla beraber periferik İD durumunda, sirkülasyondaki yüksek insülin konsantrasyonu IGF-1R'ünü aktive edebilir. IRb, daha çok karaciğer, kas ve adipoz doku gibi insülin duyarlı dokularda yer alırken, IRa ise fetal dokularda, hematopoietik hücrelerde ve erişkin santral sinir sisteminde bulunmaktadır (41,42). IRb, insülinin stimüle ettiği tirozin kinaz aktivitesi ve IRS proteinlerinin fosforilasyonunda büyük rol oynamaktadır (43). İnsülin reseptör izoformları ile IGF-1R arasında hibrid reseptörler de bulunmaktadır (IGF-1R:IRa ve IGF-1R:IRb). IGF-1 hibrid reseptörlerden IGF-1R: IRb'ye selektif olarak bağlanırken, IGF-1R: IRa her üç ligandı da benzer afiniteyle bağlar (44).

Kültüre edilmiş kanser hücreleri için insülin, mitojendir ve IR, IGF-1R ve hibrid reseptörlerler üzerinden fonksiyon görmektedir. İnsülin güçlü bir mitojenik ajan olup, hücre proliferasyonunu artırır, apoptozisi inhibe etmektedir. İnsülin ve IGF-2 IRa'ya bağlanır. IGF-2, IRa ve IGF-1R'ü aktive edebilir. IGF-2'nin metabolik etkinlikten çok mitojenik etkiye sahip olduğu, insülinin ise metabolik etkilerinin daha ön planda olduğu gözlenmiştir. İnsülin, büyüme faktörlerinin mitojenik etkinliğini de attırmaktadır. Bu etkiyi olasılıkla IRb'yi düşürerek ve IRa'yı artırarak gerçekleştirmektedir. Blackburn, fazla adipozitenin, serbest yağ asitleri ve sitokinleri artırarak, İD ve hiperinsülinemiye neden olabileceğini ve apoptozisi

azaltabileceğini ve bazı hücre tiplerinin proliferasyonuna neden olabileceğini bildirmiştir (45). Hiperinsülinemiye bağlı olarak IGF bağlayan protein 1 (IGFBP1) ve IGFBP2'nin azalması da IGF-1'de artışa neden olarak yukarıda sayılan durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Böylece, İD komponentleri arasına, kanserin eklenebileceği ve İD'nin orantısız şekilde artmış riske neden olduğu ifade edilmektedir (45).

2.2 Tiroid Bezi

2.2.1-Tiroid bezi anatomisi ve tiroid bezinin büyümesi

Tiroid, larinks ve trakeanın ön ve yan bölümlerine fibröz dokuyla tutunmuş iki lob ve bunları bağlayan istmustan oluşan bir bezdir (46). İstmus, trakeanın önünde ve krikoid kıkırdağın hemen altında uzanır. Normal bir erişkinde tiroid bezinin ağırlığı 15-20 gram arasında değişir. Tiroid bezinin ağırlığı, kişinin yaşadığı bölgedeki iyot alımı ile yakından ilgilidir. Tiroid bezinin her ne sebeple olursa olsun büyümesine guatr denir. Tiroid fonksiyon testlerinin normal olduğu durumda, tiroid bezinin diffüz olarak büyümesine '*Ötiroid Diffüz Guatr*' (ÖDG) denir. Bez içerisinde nodüller oluşmuş ise '*Ötiroid Nodüler Guatr*' (ÖNG) adını alır. Nodüler guatr tiroid bezi içerisinde, klinik olarak belirlenebilen bir veya birden fazla alanda aşırı büyüme ve yapısal ve/veya fonksiyonel transformasyon ile karakterize bir hastalıktır. Tiroid bezinin nodülleri tek (uni-) ya da çok sayıda (multipl) olabilirler. Tiroid disfonksiyonu, otoimmün tiroid hastalığı, tiroidit ve tiroid malignitesi yokluğunda '*Basit Nodüler Guatr*' olarak adlandırılır (46,47).

Basit guatrlı hastalarda tiroid nodüllerinin nasıl geliştiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak iyot eksikliği ve TSH stimülasyonu arasında bir ilişki bulunmaktadır. İyot eksikliği TSH sekresyonunu arttırmakta ve TSH uyarısı devam ederse bölünme kapasitesi daha yüksek olan hücre gruplarının olduğu alanlarda nodül gelişimi ortaya çıkmaktadır. Bir folikülde yer alan her hücrenin TSH'nın uyarıcı etkisine farklı cevap vermesinin nodül oluşumunda temel mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmektedir (48,49).

2.2.2 Tiroid Nodüllerinin İnsidansı ve Nedenleri

Spontan nodül oluşumunda prevalans yaş ile birlikte lineer olarak artmakta ve her yıl yaklaşık %0.08 artış olmaktadır (50). Amerika'da erişkinlerde tiroid nodüllerinin yaygınlığı palpasyonla %4-7'dir (51). Otopsi serilerinde tiroid nodül insidansı çok yüksektir. Mayo Clinic'te 1000 ardışık otopsi hakkında yayınlanan raporda normal tiroid bezleri olan kişilerde tiroid ağırlık ve nodüleritesinde yaşa bağlı artış kaydedilmiş, %50 oranında birden fazla nodül

ve % 12 soliter nodül saptanmıştır (52). Kadın: Erkek oranı 4:1 dir. Tiroid nodüllerinde benign ve malign ayrımının yapılması en önemli konudur. Ötiroid soliter nodüllerin malignite potansiyeli değişik serilerde %3-21 arasında değişmektedir (53). Multinodüler guatlarda da malignite riski tek soliter nodüllerle benzerdir (46,47).

Tiroid nodüllerinin nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tiroid nodüllerinin nedenleri

Kolloid nodül	Primer kanserler <ul style="list-style-type: none">• Papiller• Folliküler• Anaplastik• Medüller
Adenomlar	
Kistler	
Kanama	
Otonomi kazanan doku	
Fokal tiroidit	Metastatik kanser
Sarkoidoz, amiloidoz	Lenfoma

2.2.3-Tiroid Bezinin Tanısal Görüntülenmesi

Tiroid Ultrasonografisi : Tiroid ultrasonografisi dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte tiroid hastalıkları için en fazla bilgi veren görüntüleme yöntemidir. Tiroid bezinin total büyüklüğünün, volümünün, parankiminin ve ele gelmeyen küçük (< 1 cm) nodüllerin boyutlarının saptanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır (50,54). Nodüllerin benign veya malign ayrımında ultrasonografi fikir verici olabilir, anekoik ve genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign kabul edilir, ancak halo malign nodüllerde de olabilir (50,54). Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarları olan hipoekoik nodüllerde malignite riski daha fazladır (54). İyi ellerde tiroid kanserlerinin %80’ini %90 spesifite ile tanıyabilir (54). Ayrıca tanısal işlemler için (USG eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), tedavi amaçlı (kist aspirasyonu, ethanol enjeksiyonu, lazer terapi), verilen tedavinin etkinliğini, tiroid nodüllerinin boyutunu

izlemek, tiroid kanserli hastalarda bölgesel lenf nodlarını operasyon öncesi tespit etmek ve uzun vadeli takiplerde değerlendirmek için kullanılabilir (55).

Tiroid Sintigrafisi: Sintigrafik görüntüleme radyoaktif maddelerden yayılan ışınların özel tarayıcılar tarafından algılanıp çeşitli sistemlerden geçirildikten sonra özel bir yazıcı tarafından film ya da kâğıt üzerinde çizilen noktacıklar halinde ya da bilgisayar ekranında gösterilmesidir. Yarı ömrü kısa olan ve dokuların fazla miktarda radyasyona maruz kalmasına sebep olmayan izotoplar olan I123, Tc-99-m perteknetat ile yapılabilir, tallium 201 kullanılabilir (54). Tiroid bezinin görüntülenmesinde, özellikle hipertiroidi olgularında vazgeçilemeyecek bir tanı aracıdır (50,54). Fakat ilk basamak test olarak kullanılmaz.

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB): Düşük morbiditesi, kolayca uygulanabilmesi ve ucuz olması açısından tercih edilen bir yöntemdir. Günümüzde tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi, tiroid kanseri tanısında ilk tetkik olmuştur (50,54, 56). Yeterli b i TİİAB ö n ğin n en az 5-6 grup iyi korunmuş 10-15 hücre içermesi gerekmektedir, yeteri kadar hücre veya parça gelmezse biopsi tekrarlanır (54). Sensitivitesi % 83-99, spesifitesi %70-90 arasında değişmektedir (54). Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, TİİAB ile doku tanısı %90'nın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir (54). Hücreler benign, şüpheli, malign veya yetersiz olarak sınıflandırılır (50,54).

TİİAB oldukça zararsızdır, ciddi bir komplikasyon bildirilmemiştir. İğne batma ağrısı ya da aspirasyon bölgesinde ekimoz olabilmektedir, aspirasyon sonrası kistik lezyon içine hemoraji görülebilmektedir (50,54).

2.2.4 Tiroid Hiperplazisi ve Onkogenezi

Tiroid follikül hücrelerinin uyarılara cevap olarak büyüme (hipertrofi) ve çoğalma (hiperplazi) yetenekleri vardır. Büyüme uyarısı; iyot yetersizliğine bağlı TSH artışı, büyümeyi uyarıcı immunglobulinler ve diğer bazı büyümeyi uyarıcı faktörlerden kaynaklanmaktadır (50,54). Büyüyen tiroid dokusuyla da multiple nodül gelişimi arasında hemen hemen değişmez bir ilişki vardır. Büyüme ve nodül gelişimini uyarıcı en önemli faktör olan TSH'un normal olduğu vakalarda nodül gelişimi farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (50). Burada kalıtsal olarak veya genetik mutasyonlarla bazı tiroid hücrelerinin TSH etkisine daha fazla duyarlılık kazanması nodül gelişiminden sorumlu tutulmuştur (50).

Tiroid hücrelerinde sinyal aktarım sistemlerinin aktive olabilmesi için uyarıların bazal membranda bulunan reseptörlere bağlanması gerekir. RET protoonkogeni tirozin kinaz aktivitesini artıran RET reseptörünü kodlar, bu gendeki nokta mutasyonları ailevi medüller tiroid kanserlerinde görülür (50,57). Papiller tiroid kanserlerinde RET/PTC olarak adlandırılan RET protoonkogen aktivasyonunun genel ortalaması %16 olarak bildirilmiştir. Chernobyl sonrası papiller tiroid kanserinde, RET onkogeni yüksek oranda saptanmış (yaklaşık %60) ve RET/PTC4 olarak adlandırılmıştır. Fakat papiller tiroid kanserinde en sık görülen RET/PTC1'dir (57).

RAS proteinin hücre içi sinyal aktarımında (tirozin kinaz sisteminde) önemli rolü vardır. Nokta mutasyonu sonucu tiroisitlerde artan c-AMP hücre bölünmesini uyarır. Tiroidin adenom ve follikül karsinomlarında mutant K-RAS, tiroid hiperplazisi ve papiller karsinomlarında mutant H-RAS ekspresyonu fazladır (50).

2.2.5 Tiroid Kanserlerinin İnsidansı

Tiroid kanserleri klinikte görülen kanserlerin %1 kadarını oluşturup yavaş ilerleyen tümörlerdir (50,54). Genelde sağkalımı çok iyi olan tümörlerdir. İlk olarak 1862 yılında Paris'de Gosselin tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur, 1932 yılında tiroid solid nodülü ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır (50). Tümörün çapı, lenf metastazı, uzak metastaz varlığını gösteren TNM sistemi tiroid kanseri sınıflamasında kullanılmaya başlanmıştır (50,54).

Tiroid kanserleriyle ilgili klasik bilgi her yıl 100000 kişide 4 yeni klinik tiroid kanserinin çıktığı biçimindedir (50). Erkeklerde kanserlerin %0,6 kadınlarda %1,6'sını oluşturmaktadır, kanserden ölümlerin ise erkeklerde ancak %0,1 kadınlarda %0,2'sini teşkil etmektedir (50,54,58). İnsidansdaki artış tanı tekniklerindeki gelişme ile ilgili görünmektedir. Mortalite erken tanı ve tedavideki gelişmelerle azalmıştır. Hala nedeni tam anlaşılamamakla birlikte kadınlarda daha siktir, burada hormonal faktörlerin rolü açıklığa kavuşmamıştır (50). Pubertedeki kızlarda ve artan gebelikler ile tiroid kanserinde artış olduğu gözlenmiştir (50).

2.2.6 Tiroid Kanserlerinin Sınıflandırılması

Tiroid kanserleri, diferansiye tiroid kanseri ve anaplastik (indiferansiye) tiroid kanseri olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır (50,54). Tiroid folliküler hücrelerinden köken alan, iyot tutma yeteneğini koruyan, TSH ile uyarılabilen tiroid hormonu ve tiroglobulin sentezleyen karsinomlar diferansiye kanserlerdir (50). Diferansiye kanserler tüm tiroid kanserlerinin %80-

90'nını oluşturmakta ve alt grupları ile birlikte papiller ve folliküler kanserleri içermektedir (50,54). Ayrıca hürthle hücreli kanserler pirimitif ön barsaktan kaynaklı hücrelerden, medüller tiroid kanseri ise nöral krestten kaynaklanan C hücrelerinden gelişmektedir (50,54).

- **Papiller Tiroid Karsinomu:**

Papiller tiroid karsinomu, tiroid maligniteleri içinde en çok görülenidir (50,54,58). Tüm tiroid kanserlerinin %80'nini oluşturur. Papilla oluşumu ile karakterizedir. Her yaşta görülebilse de en sık 30-50 yaşlar arasında ve %60-80 kadınlarda görülür (50,54). Yaşlılarda daha malign ve agresif seyirlidir. Etyolojisinde eksternal radyasyonun önemli bir rolü vardır (50,54). Radyasyonla karşılaşmayı takiben beşinci yıldan itibaren en çok da 10-25 yıl sonra görülmektedir (50).

Büyüklik ve uzanımlarına göre, papiller karsinom mikrokarsinom, tiroid bezi ile sınırlı karsinom (enkapsüle) ve tiroid dışına uzanan karsinom olarak sınıflandırılabilir. Mikrokarsinomlar 1cm'den küçük çaptadırlar ve genelde okült olarak adlandırılırlar. Mikrokarsinomlar coğrafi alan ve kullanılan yöntemle bağlı olarak otopside %5 ile %35 oranında saptanmışlardır (52,59). Çocukluk çağında çok nadirdir. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda, mikrokarsinomlarda ameliyat sayısı artmaktadır. Mikrokarsinomların prognozu çok iyidir (60). Papiller mikrokarsinomların büyük çoğunluğu tanı anında evre 1'dir ve mortalite oranları % 0'a yakındır. Retrospektif bir incelemede, 900 vakalık bir papiller mikrokarsinom grubunun ortalama 17,2 yıllık izleminde kansere bağlı genel mortalite %0,3 olarak bildirilmiştir ve kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Aynı grubun 20 ve 40 yıllık rekürens oranları sırayla %6 ve %8 olarak bildirilmiştir (61).

Daha büyük, klinik olarak tespit edilen tümörler tüm papiller kanserlerin yaklaşık % 70'ini oluştururlar. Kapsülsüz ya da kısmen kapsüllüdürler (62). Papiller kanser; farklı serilerde %20 ile %80 arasında değişen sıklıkla bir lobda ya da bilateral olacak şekilde multisentriktir (63).

Mikroskopik olarak, papiller karsinom fokal ya da diffüz paternde papiller alanlar içerir. Gerçek papilla varlığı papiller tiroid kanserinin bir özelliğidir ve bu papilla psödopapilla ve Graves hastalığında, benign nodüllerde ya da hipotiroid guatrda görülen makropapilladan ayırt edilmelidir. Çekirdekler karakteristiktir. Normal folliküler hücrelerin çekirdeklerinden daha büyüktür. Merkezi soluk ve saydam olup hipodens kromatin içerir,

birbiri ile üst üste gelmiştir. Büyük, daireseldir ve iyi ayrılmış sitoplazmik invajinasyonları vardır. Papiller kanserin tanısı için çekirdeğin tipik özellikleri olmalıdır (64).

Papiller tiroid kanserinin lenfatik invazyona kuvvetli eğilimi vardır, bölgesel lenf bezlerine, lenfatik yolla akciğerlerde bilateral yaygın infiltrasyona yol açabilir (50,54). Venöz invazyon ve uzak metastaz (en sık akciğer ve kemik) nadirdir, vakaların %5 ile %7'sinde görülür (65). Papiller kanserlerin %95'den fazlası histolojik olarak erken dönemdedir. Tanı sırasında hastaların üçte birinde klinik lenfadenopati vardır ve hastalar daha çok evre I (%60) ve evre II (%20-25) döneminde başvurmaktadır (50). Tiroid fonksiyonları genellikle etkilenmez (50,54). Lezyon sintigrafik olarak hipoaktif karakterdedir. Papiller tiroid kanseri için bildirilen 10 yıllık sağkalım oranı %85-90'dır (50,54).

Papiller tiroid kanserinin en sık görülen varyantı folliküler varyanttır. Çoğunlukla enkapsüledir (66). Psammoma cisimleri, desmoplastik reaksiyonu ve lenfositik infiltrasyon bulguları tipik özellikleridir. Akciğer metastazları sıktır ve konvansiyonel tedaviye iyi yanıt verir. Prognoz klasik tipe benzemektedir. Genellikle genç bireylerde bulunur ve Çernobil'e bağlı çocukluk tiroid kanserlerinin % 21'i folliküler varyant olarak sınıflandırılmıştır (67). Diffüz sklerozan varyant sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülür (68). Çoğunlukla multisentriktir. Tiroid bezinin dışına yayılmış lenfosit infiltrasyonu vardır ve lenf nodu metastazı vakaların % 100'ünde mevcuttur. Ayrıca, uzak metastaz sıktır. Tedaviye yanıt mükemmel olsa da prognoz, klasik papiller kansere göre daha kötüdür. Tall cell varyant ve kolumnar varyantta tümör genellikle büyüktür ve tiroid bezi dışına uzanır (68,69). Bu tümörlerde hücreler uzun boyludur ve granüler, eozinofilik bir sitoplazması vardır. Vasküler invazyon sık görülür. Bu varyantlar kötü prognozludur.

- **Foliküler Tiroid Karsinomu:**

Foliküler tiroid karsinomu papiller tiroid kanserinden sonra ikinci sıklıkta ve %5-15 oranında görülen diferansiye tiroid karsinomudur (50,54). En sık 40-50 yaş grubunda ve kadınlarda yaklaşık 2 kat daha sık görülmektedir (50). Prognozu papiller tiroid kanserine oranla daha kötüdür ve daha agresif seyirlidir (50,54). Bu tümörlerde 5 yıllık mortalite %1'dir (50).

Başvuruda papiller tiroid kanserine oranla tümör boyutları daha büyüktür ve evresi daha yüksektir. Tanı sırasında palpabl lenf nodu nadirdir (%4-6) (50). Hastaların %5-20'sinde uzak metastaz saptanmaktadır (50,54). Folliküler kanser hematojen yolla yayılır, nadiren lenfleri

tutar. Metastaz en sık akciğer ve kemiğe, daha az sıklıkla beyin ve karaciğere olur (59). Metastazlar minimal invaziv varyantta daha az yaygın, yaygın invaziv varyantta ise çok yaygındır. Sadece sitolojik kriterlere dayanarak folliküler adenom ve folliküler tiroid kanseri ayırımı yapmak mümkün değildir bu sebepten dolayı TİİAB ile folliküler neoplazi tanısı konulduğunda cerrahi tedavi gerekliliği ortaya çıkar (50,54).

Eğer hücrelerin %75'inden fazlası hürthle hücreler tarafından oluşturuluyorsa bu lezyon **hürthle hücreli kanser** veya **folliküler tiroid kanserinin oksifil varyantı** olarak adlandırılır (50,54). Oksifilik hücre tipi (veya Hürthle hücre tipi) büyük boy ve bol taneli granüllerden oluşan eozinofilik sitoplazma, büyük çekirdek, belirgin nükleol ile karakterizedir. Hürthle hücre neoplazmını hürthle hücreli kanserden ayırmak çok güçtür. Hürthle hücreli kanserde en güvenilir kriterler; tam kat kapsüler invazyon, damar invazyonu, yandaş yapılara invazyon, lenf düğümü veya uzak organ metastazıdır (50). Clear cell varyant normal folliküler karsinomlara benzer yapısal ve klinik özellikleri olan, nadir görülen bir türdür. Clear cell denilmesinin nedeni intrasitoplazmik veziküller, glikojen ve yağ birikimi ya da hücre içi trigliserit depolanmasıdır. Bu tümörler paratiroid adenom, paratiroid karsinom ve özellikle şeffaf hücreli renal karsinom metastazından ayırt edilmelidir (70). İnsüler karsinom da nadir bir tiroid kanseridir. Küçük vezikülleri ve çok az kolloidi ile kötü diferansiye invaziv folliküler kanser türüdür. Hücreler homojen, daha küçük ve tipik folliküler kansere göre daha yoğundur. Lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı çok yaygındır. Prognoz kötüdür (70).

- **Diğer Tümörler**

Anaplastik kanser folliküler epitelden kaynaklanır, ancak yüksek derecede undiferansiyasyonu nedeni ile tiroid bezinin herhangi bir özelliğinin tanınmasına izin vermez. Tüm tiroid kanserlerinin %5 ile %15'i oranında görülür ve en agresif kanserlerden biridir. Tanı sırasında lokal yayılım ve uzak metastaz sıktır (70).

Medüller kanserler kalsitonin salgılayan parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanırlar. Büyük çekirdekli yuvarlak hücreli, bol fibrozis ve amiloid depolanmaları ile karakterize solid kitleler olarak bulunurlar. Kalsitoninin immünohistokimyasal boyama ile gösterilmesi medüller tiroid kanserinin diğer kanserlerden ayırt edilmesinde kullanılır (70).

2.2.7 Tiroid Kanserlerinde Evreleme

Tümör davranışını tahmin edebilmek amacıyla diferansiyel tiroid kanserleri için birçok sınıflama yapılmıştır. Yapılan TNM skorlamasında tümör boyutu ve çevreye invazyonu, lenf bezi tutulumu ve metastaz ele alınmıştır (Tablo 3). TNM skorlama sistemi kurumlar arası tiroid kanser olgularını klinik ve patolojik açıdan karşılaştırmak için uygulanan bir yöntemdir (50).

Tablo 3 - TNM (TÜMÖR NOD METASTAZ) SKORLAMA SİSTEMİ ve TNM EVRELEME:

2002 Versiyonu

TÜMÖR		
T0		Primer tümör kanıtı yok
T1		Tümör ≤ 2 cm tiroide sınırlı
T2		$2 < \text{tümör} \leq 4$ cm tiroide sınırlı
T3		Tümör >4 cm tiroide sınırlı ya da minimal ekstratiroidal uzanımı olan tümör (sternotiroid kas ya da tiroid çevresindeki yumuşak dokuya uzanım)
T4	T4a	Tiroid kapsülünü aşan herhangi boyuttaki tümör ve subkutan yumuşak doku , larinks, trakea, özofagus, rekürrent laringeal siniri invaze etmesi
	T4b	Tümörün prevertebral fasya, mediastinal damarlar ve karotis arteri invaze etmesi
NOD		
N0		Lenf nodu metastazı yok ^[*]
N1		Bölgesel lenf nodu metastazı
	N1a	Pretrakeal ve paratrakeal metastaz, prelaringeal ve delphian lenf nodunu kapsar
	N1b	Tek taraflı, iki taraflı ya da karşı taraf servikal veya üst mediastinal lenf nodu metastazı
METASTAZ		
M0		Uzak metastaz yok
M1		Uzak metastaz

*N0 olarak sınıflandırmak için en az altı lenf nodu histolojik olarak incelenmelidir. Aksi takdirde, hastalık Nx olarak sınıflandırılır.

TNM EVRELEME		
Yaş <45		
Evre I	Metastaz yok	
Evre II	Metastaz var	
Yaş ≥45		
Evre I	T1, N0, M0	
Evre II	T2, N0, M0	
Evre III	T3, N0, M0 ya da T1-3, N1a, M0	
Evre IV		
Evre IVA	T1-3, N1b, M0 ya da T4a, N0-1, M0	
Evre IVB	T4b, N0-1, M0	
Evre IVC	T1,2,3,4,N0,1, M1	

2.3 Tiroid ve Metabolik Sendrom

Tiroid büyümesini stimüle eden birçok faktörün toksik olmayan guatr formasyonuna ve folliküler hücre replikasyonu artışına neden olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler ya sistemik dolaşımdan (endokrin etki) ya da tiroid folliküler veya stromal hücrelerinden (otokrin ya da parakrin etki) köken alır. TSH ana ekstratiroidal tiroid GSF'dir (71). Epidermal growth faktör (EGF), fibroblast growth faktör (FGF) ve IGF-1 tiroid büyümesinin önemli stimülatörleridir

ve in vitro olarak tiroid folikül hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir (71,72). Akromegali hastalarında tiroid hastalıkları sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir (73). Sürekli yüksek serum IGF-1 düzeyine maruz kalmak akromegalide tiroid proliferasyonunda rol oynar (73,74). Büyüme hormonu lokal olarak üretilen IGF-1 aracılığıyla tiroid büyümesini indükler. Bununla birlikte, IGF-1 etkinliği için bazal TSH seviyelerinin varlığı gereklidir (75). Çünkü GH ve TSH eksikliği birlikte bulunanlarda büyüme hormonu replasman tedavisinin tiroid boyutunu arttırmadığı görülmüştür.

Tiroid hücre fonksiyon ve proliferasyonunun ana düzenleyicisi TSH'dır ve tiroid hücre siklusunun progresyonu, TSH ve insülin ve/veya IGF-1'in ortak aktivitesine bağlıdır ki bunlar co-mitojenik faktörler olarak fonksiyon göstermektedirler (71,76,77). Önceki çalışmalarda, tiroisit kültürlerinde ve insan tiroid dokusunda, IGF-1R ve IR'lerinin varlığı gösterilmiştir (76,77). IR'ünün fazla ekspresyonu sonucu IR/IGF-1R hibridi (IGF-1 i yüksek afinite ile bağlar) yüksek miktarda bulunduğu hipotezlerle saptanmıştır (78). IR izoformu A'nın (IR-A) IGF-II için fetal yaşamda fizyolojik bir reseptör olduğu gösterilmiştir. Tiroid kanserinde de aşırı eksprese edilen IR'lerin IR-A olduğu görülmüştür. Bu veriler ile IR / IGF-1R hibrid ve IR-A'nın tiroid kanserinde IGF sisteminin mitojenik sinyalinde önemli rol oynamaktadır (78). Hibrid reseptörler toplam IGF-1 bağlanma alanının %52-75'ini oluşturur. Hibrid reseptör ile IGF-1R oranı: 2- 4/1 olup; IGF-1'in reseptör otofosforilasyonu ve hücre çoğalması etkilerinin en az %50'sinden sorumludur (78).

İnsülin ve IGF-1 yüksek derecede homoloji gösteren farklı reseptörlere bağlanırlar ve ortak bir intrasellüler yolağı paylaşırlar. Hem IGF-1R hem de IR'lerinin aktivasyonu intrasellüler tirozin kinaz yolağı ile IRS-1'in fosforilasyonuna neden olur (79,80). IRS-1 aşırı ekspresyonu malign transformasyonla ilişkilidir (81). TSH'nın indüklediği tiroid mitogenezinde, insülin ve IGF-1 gerekli olduğu için, TSH onların ortak intrasellüler substratlarını regüle ediyor olabilir (82).

Ötiroid bireylerde BKİ ve TSH arasındaki ilişki hakkında çelişkili raporlar yayınlanmıştır. Dörtbin sekseniki ötiroid bireyin alındığı bir çalışmada BKİ ve TSH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (83). Bu pozitif ilişkiye adipoz dokuda üretilen leptinin neden olduğu ileri sürülmüştür (2). Leptin temelde adipozitlerden sentezlenir ve seviyeleri ile BKİ ve yağ kitlesi arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmaktadır (84). Leptinin TRH'yı stimüle ederek, tiroid fonksiyonunun santral regülasyonunda önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (83). Leptinin hipotalamus paraventriküler nükleusunda TRH gen ekspresyonunu module

ettiği ve plazma TSH değışikliklerinin leptin pulslarının regülasyonuna katkıda bulunduğu rapor edilmiştir (85,86). Leptin arcuat nukleusdan proopiomelanocortin (leptin stimüle eder) ve agouti-related protein (AGRP) (leptin inhibe eder) salgılanmasını regüle eder. Leptinin HPT aksı üzerindeki etkileri primer olarak arcuat nukleusdaki iki leptin-duyarlı nöron popülasyonundan PVN'daki TRH nöronlarına monosinaptik bağlantılar aracılığıyla olmaktadır ve bunların TRH biyosentezindeki etkileri birbirine zıttır (87). Leptinin PVN'daki TRH nöronlarını, bu hücrelerdeki leptin reseptörleri yoluyla direkt olarak etkilediği de öne sürülmüştür (88,89). Artmış yağ kitlesi serum leptin seviyelerinin artışına neden olabilir, leptin de hipotalamik TRH salınımını artırır ve böylece hipofiz-tiroid aksı aktive olur. Bu durum, değışik çalışmalarda görülen TH ve leptin arasındaki farklı ilişkiyi açıklayacaktır (88).

Yapılan bir çalışma, adipozitenin, serbest yağ asitleri ve sitokinleri artırarak, İD ve hiperinsülinemiye neden olabileceğini ve apoptozisi azaltabileceğini ve bazı hücre tiplerinin proliferasyonuna neden olabileceğini bildirmiştir (5). Hiperinsülinemiye bağlı olarak IGF bağlayan protein-1 (IGFBP-1) ve IGFBP-2' nin azalması IGF-1'de artışa neden olarak yukarıda sayılan durumların ortaya çıkmasına neden olabilir. Böylece, İD sonuçları arasında kanserin eklenebileceği ve İD'nin orantısız şekilde artmış riske neden olduğu ifade edilmektedir (90).

2.3.1. Metabolik sendrom ve kanser

Karsinogenezis mekanizması ile obezite ve buna bağlı oluşan inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi açıklayan birkaç hipotez vardır. Bu mekanizmalar hiperinsülinemi nedeniyle hücre çoğalması, hücre büyümesi ve apoptozisin azalması olarak öne sürülmüştür (91). Bu kronik hiperinsülineminin kolorektal kanser, pankreas kanseri, endometrium ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (92-94). İnsülin ve IGF-1 hücre çoğalmasını artırır ve hücre apoptozisini inhibe eder (95). Hiperinsülinemi androjen ve östrojen gibi seks hormonlarının üretimini etkileyebilir ve bu kanser gelişimi ile ilişkili olabilir.

Diyabet ve kanser gelişimi arasındaki ilişki çok uzun zamandır bilinmektedir. Bir milyonüç yüz bin Koreli ile yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri yüksek olanların (APG 140 ve üzeri olanlar) her tip kanser için %1,29 kat artmış bir riske sahip olduğu gösterilmiştir (96). Altmışbeş yaş üzerinde meme kanseri hastalarının %16'sında diyabet vardır (97). Yapılan

araştırma sonuçları, diyabet ve yüksek insülin düzeyleri kolorektal kanser için tetikleyici faktörler olabilir hipotezini desteklemektedir (98,99). Yzotuz meme patolojisi olan hasta (90 meme kanserli, 40 benign meme patolojisi olan hasta) ve 103 kişilik kontrol grubunun karşılaştırmalı çalışmasında, meme kanserli hastalarda yüksek leptin, insülin ve trigliserid düzeyleri ve düşük kan HDL düzeyi olduğu saptanmıştır (100). İnsülin düzeyi meme kanserli grupta; 12.29 ± 14.62 mU/L, benign meme patolojisi olan grupta; 6.57 ± 6.93 mU/L ve sağlıklı kontrol grubunda ise 5.34 ± 4.42 mU/L olarak lld. Yüksek leptin, insülin, Tg, APOA1 ve düşük HDL kolesterol düzeyi olanlarda meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir(100).

Yapılan bir çalışmada insülin direnci olanlarda tiroid nodül ve volümünün insülin direnci olmayanlara göre artmış olduğu gösterilmiştir (5). Bazı çalışmalarda, tiroid tümörlerinde IR, IGF-1R ve IR/IGF-1R hibrid reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun oluşabileceği, bunun tiroid tmorogenezinde önemli bir olay olabileceği öne sürülmüştür (78,101). Tiroid karsinogenezinin bir erken basamağı olarak tiroid tümörlerinin çoğunda IR'lerinin aşırı eksprese olduğu da gösterilmiştir (78). Oldukça güncel bir analizde Rezzenico ve arkadaşları, bazı tiroid dışı kanserlerde grldğu gibi diferansiye tiroid kanserleri ile İD arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir ve insülin direncinin diferansiye tiroid kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (90).

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Bu retrospektif çalışmaya, Başkent Üniversitesi Etik İnceleme Komitesinden onay (onay no: KA10/88) alınarak, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine ayaktan başvuran benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olan 800 hasta dahil edildi. Benign grupta; ötiroid nodüler guatr (ÖNG) ve ötiroid multinodüler guatr (ÖMNG) tanılı 430 hasta (116 ÖNG, 314 ÖMNG) değerlendirmeye alınmıştır. Malign grupta papiller tiroid kanser (PTK), folliküler tiroid kanser (FTK) ve medüller tiroid kanser (MTK) tanılı 370 hasta değerlendirmeye alınmıştır (331 PTK, 31 FTK, 8 MTK).

3.2 Çalışma Protokolü, Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya alınan hastalarda TSH (0,35-4,0 mIU/L), sT3 (1,71-4,71 pg/ml) ve sT4 (0,8-1,9 ng/ml) seviyeleri normal referans sınırları içinde ise ötiroidizm olarak tanımlandı. Metabolik sendrom NCEP ATP III kriterlerine göre belirlendi (4). Buna göre tanı için gerekli 5 kriterden [açlık plazma glukoz düzeylerinde artış (≥ 110 mg/dl), viseral obezite (bel çevresi kadınlarda >88 cm ve erkeklerde >102 cm), hipertansiyon ($\geq 130/85$ mmHg), hipertrigliseridemi ≥ 150 mg/dl) ve HDL kolesterol düşüklüğü (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl)] en az 3 tanesinin olması durumunda MetS tanısı konuldu. İnsülin direnci Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanan Homeostasis Model Assessment (HOMA) sistemine göre aşağıdaki gibi ölçüldü (102).

$$HOMA-IR = [Açlık plazma insülini (U/ml) \times Açlık kan şekeri(mg/dl)] / 405$$

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik olarak benign olduğu kanıtlanmış nodüllü tiroid vakaları ile histopatolojik olarak tiroid maligniteleri kanıtlanmış vakalar, metabolik sendrom ve bileşenleri açısından değerlendirilip karşılaştırılmıştır. Hastaların beden kitle indeksleri hesaplanmış, bel çevreleri ölçülmüştür (hastaların bel çevresi tüm giysiler çıkartıldıktan sonra 10.kosta ile iliak krest arasındaki en girintili yerden solunumun orta kısmında iken ölçüm yapıldı. BKİ = kilo (kg)/ boy² (m²) olarak her denek için ayrı ayrı hesaplandı. Hipertansiyon, glukoz metabolizması bozuklukları (DM, GTB, açlık glukozu bozukluğu), lipid profilleri (trigliserit, HDL-K) hastane dosyalarından, en son başvuruları dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Bu parametrelere göre her iki gruptaki metabolik sendrom sıklığı belirlenip, Türkiye'nin önemli metabolik sendrom prevalans çalışmalarından

olan Kozan ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye metabolik sendrom prevalans çalışmasının sonuçları ile karşılaştırılmıştır (103).

Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak aşağıdaki unsurlar değerlendirilmiş ve kullanılmıştır: subklinik veya aşikâr hipotiroidizm ya da hipertiroidizm saptananlar, önceden herhangi bir zamanda L-tiroksin supresyon tedavisi alanlar, antitiroid ilaç veya tiroid hormon veya tiroid fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaç kullananlar, tiroid operasyonlulardan aşikar tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler ise frekanslar ve yüzdeler biçiminde özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar sürekli veriler için Student's t testi ile kategorik veriler için ise ki-kare testi ile yapıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Analizler PASW Statistics 18,0 for Windows ile gerçekleştirildi. Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile malign ve benign grupların karşılaştırmalarında p değeri üzerinde Bonferroni düzeltmesi yapıldı ($p<0,0167$ anlamlı olarak kabul edildi).

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 800 hasta alındı. Metabolik sendrom 478 hastada (%59,8) saptandı. Metabolik sendromlu olan grubun yaş ortalaması $51.21 \pm 12,2$, metabolik sendromu olmayan grubun yaş ortalaması $39,48 \pm 13,8$ olarak bulundu ve istatiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Cinsiyet metabolik sendrom ilişkisine bakıldığında kadınların %61'inde ve erkeklerin %55'inde metabolik sendrom saptanmış olup, bu farkın istatiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p = 0,155$) (Tablo 4).

Tablo 4. Metabolik sendrom olan ve olmayan grupların yaş ve cinsiyet dağılımı

	MetS +	MetS -	P
N (Kadın/Erkek)*	478 (384 / 94)	322 (245 / 77)	$p > 0,05$
Yaş (Ortalama\pmSS)**	$51,21 \pm 12,24$	$39,48 \pm 13,83$	$p < 0,001$

N, sayı; SS, standart sapma, MetS; metabolik sendrom

* Ki-kare testi kullanılmıştır

**T testi kullanılmıştır

Benign nodüler grupta 430 (%53,8), malign tiroid hastalığı grubunda 370 (%46,3) hasta vardı. Benign nodüler grupta 328 (%76,2) kadın, 102 (%23,8) erkek, malign tiroid hastalığı grubunda 301 (%81,4) kadın, 69 (%18,6) erkek vardı. Benign grupta yaş ortalaması 48,73, malign tiroid hastalığı grubunda yaş ortalaması 43,88 saptandı. Benign ve malign gruplar arasında cinsiyet açısından istatiksel olarak anlamlı fark yokken ($p = 0,078$), yaş yönünden istatiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Malign grup	Benign grup	P
N (Kadın/Erkek)*	370 (301 / 69)	430 (328 / 102)	$p > 0,05$
Yaş (Ortalama\pmSS)**	$43,88 \pm 14,03$	$48,73 \pm 13,84$	$p < 0,001$

N, sayı; SS, standart sapma

*Ki-kare testi kullanılmıştır

**T testi kullanılmıştır

Benign tiroid hastalığı olan grupta metabolik sendrom %61,4 oranındayken, malign tiroid hastalığı olan grupta %57,8 saptandı. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,306$) (Tablo 6).

Tablo 6. Benign ve malign nodüler tiroid hastalıklarının metabolik sendrom varlığına göre dağılımı

	Benign (%)	Malign(%)	P
MetS + (N=478)*	264(%61,4)	214 (%57,8)	p>0,05
MetS – (N=322)*	166 (%38,6)	156 (% 42,2)	

N, sayı; SS, standart sapma, MetS,metabolik sendrom

*Ki-kare testi kullanılmıştır

Benign ve malign tiroid hastalıklarının alt gruplarında da metabolik sendrom sıklığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,084) (Tablo 7).

Tablo 7:Benign ve malign nodüler tiroid hastalıkları alt gruplarında metabolik sendrom sıklığı

	ÖNG(%)	ÖMNG(%)	PTC(%)	FTC(%)	MTC(%)	P
MetS + (N=478) *	%54,3(63)	%64(201)	%58,9(195)	%54,8(17)	%25(2)	>0,05
MetS – (N=322) *	%45,7(53)	%36(113)	%41,1(136)	%45,2(14)	%75(6)	

N,sayı, ÖNG; ötiroid nodüler guatr, ÖMNG; ötiroid multinodüler guatr, PTC; papiller tiroid kanser, FTC; folliküler tiroid kanser, MTC; medüller tiroid kanser, MetS; metabolik sendrom

*Ki-kare testi kullanılmıştır

Malign tiroid hastalıklarının evrelerine göre yapılan metabolik sendrom değerlendirmesinde en çok evre 3 olan grupta %84,2 oranla metabolik sendrom saptanmıştır (p=0,001) (Tablo 8).

Tablo 8. Malign nodüler tiroid hastalıkları evrelerine göre metabolik sendrom ilişkisi

	Evre 1 (%)	Evre 2 (%)	*Evre 3 (%)	Evre 4 (%)	P
MetS + (N=214)	143 (%52,4)	17 (%58,6)	16 (%84,2)	38 (%77,6)	<0.001
MetS – (N=156)	130 (%47,6)	12 (%41,4)	3 (%15,8)	11 (%22,4)	

N: sayı; SS: standart sapma, MetS: metabolik sendrom

*Ki kare testi kullanılmıştır

Benign ve malign tiroid hastaları gruplarında metabolik sendrom bileşenleri ayrı ayrı incelendiğinde bel çevresi, HDL kolesterol ve kan basıncı yüksekliği gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş, trigliserid ve açlık kan şekeri yüksekliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bel çevresi ve kan basıncı yüksekliğinin benign grupta, HDL kolesterol düşüklüğünün malign grupta daha fazla olduğu görüldü.

- Bel çevresi benign grubun %68,1'inde erkekte >102 cm ve kadında >88 cm, malign grupta %61,4 erkekte >102 cm ve kadında >88 cm'dir. İstatiksel olarak anlamlıdır (p=0,045)
- Trigliserid benign grubun %47,4'ünde ≥ 150 mg/dl iken, malign grubun %44,1'inde ≥ 150 mg/dl saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı değildir (p=0,338)
- HDL kolesterol benign grubun %58,6'sında kadında < 50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl iken, malign grubun %71,9'unda kadında < 50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl saptanmıştır. Bu fark istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,001)
- Açlık kan şekeri benign grubun %33,5'inde ≥ 110 mg/dl iken, malign grubun %27,6'sında ≥ 110 mg/dl dir. Bu fark istatiksel olarak anlamlı değildir (p=0,07)
- Kan basıncı yüksekliği benign grubun %42,1'inde $\geq 130/85$ mmHg iken, malign grubun %26,2'sinde yüksek saptanmıştır. Bu fark istatiksel olarak anlamlıdır (p<0,001)

Tablo 9. Kan basıncı yüksekliğinin benign ve malign nodüler tiroid hastalıklarına göre dağılımı

	Hipertansiyon*		
	$\leq 130/85$	$\geq 130/85$	
Benign	249 (%57,9)	181 (%42,1)	
Malign	273 (%73,8)	97 (%26,2)	p<0,05

N, sayı; SS, standart sapma, MetS, metabolik sendrom

*Ki-kare testi kullanılmıştır

Benign ve malign nodüler tiroid hastalıkları grupları kilo, bel çevresi, BKİ, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, APG, İnsülin düzeyi, HOMA –IR ortalamalarına göre karşılaştırıldı. Kilo, APG, total kolesterol ve LDL kolesterolün benign grupta malign tiroid hastalıklarına göre anlamlı olarak yüksek olduğu, BKİ, insülin düzeyi ve HOMA-IR'nin gruplar arasında anlamlı farklı olmadığı görüldü (Tablo 9).

Tablo 10. Benign ve malign gruplarda bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması

	Benign Ort.±SS*	Malign Ort.±SS*	P
Kilo	75,01±13,64	72,98±14,50	< 0,001
BKİ	27,34± 4,80	27,28±5,21	0,866
Total kol.(mg/dl)	180,41±46,95	165,40±43,86	< 0,001
LDL (mg/dl)	126,39±33,43	118,28±29,65	< 0,001
TG (mg/dl)	151,72±98,75	139,07±62,93	0,029
APG (mg/dl)	111,23±46,53	101,28±27,34	< 0,001
İnsülin (IU/ml)	9,06±5,34	8,68±4,85	0,301
HOMA-IR	2,74±2,92	2,40±2,26	0,063

SS, standart sapma, APG;Açlık Plazma Glukozu, HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment, BKİ; Beden Kitle İndeksi
*T testi kullanılmıştır

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar insülin düzeyleri ve insülin direnci açısından karşılaştırıldığında metabolik sendromu olan grupta beklendiği üzere insülin düzeyi ve HOMA-IR daha yüksek saptandı. Metabolik sendromu olanlarda insülin direnci %55,4 oranındayken metabolik sendromu olmayanlarda %9,6 saptandı. (Tablo 10).

Tablo 11. Metabolik sendromda HOMA-IR, insülin düzeyi ve İD ilişkisi

	HOMA-IR Ort. ± SS*	İnsülin Ort. ± SS*	İD	
			Var**	Yok**
MetS +(N=478)	3,47±3,05	10,93±5,34	55,4% (265)	44,6% (213)
MetS - (N=322)	1,27±0,81	5,86±2,74	9,6% (31)	90,4% (291)
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

N, sayı; SS, standart sapma, MetS, metabolik sendrom

*T testi kullanılmıştır.

** Ki kare testi kullanılmıştır.

Malign nodüler tiroid hastaları ve benign grupta insülin direnci bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p=0,386) (Tablo 11).

Tablo 12. Benign ve malign nodüler tiroid hastalarında insülin direnci sıklığı

	Benign*	Malign*	p
İD + (N=296)	38,4%(165)	%35,4 (131)	
İD – (N=504)	%61,6 (265)	%64,6(239)	p>0,05

N;sayı, İD; insülin direnci

*Ki kare testi kullanılmıştır

Metabolik sendrom varlığına bakılmaksızın yapılan değerlendirmede tüm çalışmaya alınan hastalarda metabolik sendrom bileşenleri içinde en sık (% 65) bel çevresi yüksekliği (erkeklerde >102 cm, kadında >88 cm) saptandı. Düşük HDL düzeyi (kadında <50mg/dl ve erkeklerde < 40 mg/dl) %64,8 oranı ile 2. sırada bulundu. Trigliserid yüksekliği %45,9, kan basıncı yüksekliği %34,8 ve yüksek kan şekeri değeri %30,8 olarak bulundu.

Cinsiyet ayrımına göre bakıldığında ise kadınlarda düşük HDL değeri %69,9 ile en sık görülen metabolik sendrom bileşeni olup, yüksek kan şekeri değeri de %30,4 ile en az görülen metabolik sendrom bileşeni olarak bulundu. Erkeklerde ise bel çevresi yüksekliği %57,9 ile en sık, kan şekeri yüksekliği %32,2 ile en az görülen metabolik sendrom komponenti olarak bulundu (Tablo 12).

Tablo 13: Cinsiyete göre bel çevresi, HDL kolesterol ve APG dağılımı

	BÇ*		HDL*		APG*	
	<102 / <88 ¹	>102 / >88 ¹	>40 / >50 ²	<40 / <50 ²	<110	≥110
Kadın (N=629)	%33,1(208)	%66,9(421)	%30,1(189)	%69,9(440)	%69,6(438)	%30,4(191)
Erkek (N=171)	%42,1(72)	%57,9(99)	%54,4(93)	%45,6(78)	%67,8(116)	%32,2(55)
P	0,029		<0,001		0,660	

N;sayı, BÇ; bel çevresi, APG;açlık kan şekeri

¹kadın için 88 cm, erkek için 102 cm esas alınmıştır

²kadın için 50 mg/dl, erkek için 40 mg/dl esas alınmıştır

*Ki kare testi kullanılmıştır

Toplam çalışmaya alınan 800 hastanın %14,9’unda hiçbir metabolik sendrom kriteri saptanmadı ve %5,1’inde de 5 kriter saptandı. % 35 oranında da metabolik sendrom için gereken 3 kriter de mevcuttu.

Metabolik sendromu olan 478 hastanın %58,6’sının 3 kriteri karşıladığı, %32,8’inin 4 kriteri karşıladığı ve %8,6’sının 5 kriteri de karşıladığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 14. Metabolik sendrom bileşenlerinin dağılımı

	0 kriter(%)	1 kriter(%)	2kriter(%)	3 kriter(%)	4 kriter(%)	5kriter(%)
MetS + (N=478)	0 (,0%)	0 (,0%)	0 (,0%)	280(58,6%)	157(32,8%)	41(8,6%)
MetS – (N=322)	119(37,0%)	150(46,6%)	53(16,5%)	0 (,0%)	0 (,0%)	0 (,0%)

N;sayı, MetS; metabolik sendrom

Metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar benign ya da malign tiroid hastalığı tanı süresi açısından karşılaştırıldığında, MetS olan grubun ortalama 5.26±4.75 yıldır, MetS olmayanların da 4.62±3.78 yıldır hastalığa sahip olduğu görüldü (p=0,034).

Benign ve malign nodüler tiroid hastaları ile yaptığımız çalışmayı, Türkiye’nin önemli prevalans çalışmalarından Kozan ve arkadaşlarının yaptığı Türkiye metabolik sendrom prevalans çalışmasının sonuçları ile karşılaştırdık. Metabolik sendrom sıklığı benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olan gruplarda fazla bulunmuş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 14).

Tablo 15. Benign ve malign grupta metabolik sendrom sıklığının Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubu ile karşılaştırılması

	Kozan ve ark.	Benign	Malign	p	
				Kozan-benign	Kozan-malign
MetS +(N)	%33,8(1442)	%57,8(214)	%61,3(264)	<0,001	<0,001
MetS –(N)	%66,2(2817)	%42,2(156)	%38,7(166)		
Total	4259	370	430		

N;sayı, MetS; metabolik sendrom

Türkiye metabolik sendrom prevalans çalışmasında yaş ortalaması $40,9 \pm 14,9$ olup benign grubun yaş ortalaması $48,7 \pm 13,8$, malign grubun yaş ortalaması $43,8 \pm 14,02$ olarak saptanmıştır. Benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olan kişilerin yaş ortalaması Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

Bel çevresi, BKİ, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri düzeylerinin benign ve malign gruplardaki ortalama değerleri ile Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubu arasında karşılaştırma yapıldı. Bel çevresi ortalama değeri benign ve malign grupta, Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,016$). Beden kitle indeksinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,016$). Total kolesterol, HDL kolesterol ve açlık kan şekeri düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubu ve malign grup arasında anlamlı fark saptandı. Trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında ise Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubu ile benign grup arasında anlamlı fark saptandı ($p = 0,005$) (Tablo 15).

Tablo 16. Metabolik sendrom bileşenlerinin benign ve malign grup ile Kozan ve arkadaşlarının çalışma grubuna göre karşılaştırılması

	Kozan ve ark.		Benign		Malign		P	
	ortalama	SD	Ortalama	SD	ortalama	SD	Kozan- benign	Kozan- malign
Yaş	40,9	14,9	48,3	13,8	43,8	14,0	<0,001	<0,001
BKİ	27,7	5,7	27,3	4,8	27,2	5,2	>0,05	<0,05
BÇ	90,9	13,6	94,3	9,6	92,4	8,9	<0,001	<0,05
TotalKol	176,6	41,3	180,4	46,9	165,4	43,8	>0,05	<0,001
HDL	49,2	16,7	48,0	11,4	45,9	9,9	<0,05	<0,001
Tg	138,9	80,8	151,7	98,7	139,1	62,9	0,005	>0,05
APG	108,5	40,8	111,2	46,5	101,2	27,3	>0,05	<0,001

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom insülin direnci ile başlayan abdominal obezite, bozulmuş glukoz metabolizması, lipid anormallikleri, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, yaygın morbidite ve mortalite nedeni olan bir endokrinopatidir. Son dönemlerde İD ile tiroidin fonksiyonel/morfolojik anormallikleri arasındaki ilişki gündeme gelmiştir (5,6). Tiroid hormonlarının da, enerji homeostazisi, lipid ve glukoz metabolizması ve kan basıncı üzerinde pek çok etkisi bulunmaktadır (104,105). Bu çalışmada benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olan kişilerde metabolik sendrom ve bileşenlerini değerlendirerek aralarında fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Sekiz yüz hasta ile yapılan çalışmamızda %59,8 oranında metabolik sendrom saptandı. Benign ve malign gruplar arasında metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ancak Kozan ve arkadaşlarının normal popülasyonda yaptığı çalışmaya göre bizim tiroid hastalığı olan kişilerdeki çalışmamızda MetS sıklığı daha fazla olarak saptandı (Kozan ve arkadaşlarının çalışmasında % 33,9; çalışmamızda %59,8). Metabolik sendrom sıklığının çalışmamızda daha yüksek olmasının nedeni diğer çalışmalarda sağlıklı bireylerde metabolik sendrom sıklığı araştırılırken, bizim çalışmamızda tiroid hastalığı olanlarda MetS sıklığının bakılmış olması olabilir. Benign ve malign nodüler tiroid hastalıklarının zemininde insülin direnci de olduğu düşünülürse, metabolik sendromun daha çok saptanması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda metabolik sendromlu grubun yaş ortalamasının metabolik sendromu olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu gördük. Türkiye’de yapılan metabolik sendrom ve ilişkili hastalıklar prevalans çalışmasında da metabolik sendromun yaş arttıkça yükselen bir prevalansa sahip olduğu görülmüştür (106).

Çalışmamızda kadınların % 61’inde, erkeklerin de % 54,9’unda metabolik sendrom saptanmış olup Kozan ve arkadaşlarının çalışmasında da kadınlarda daha fazla metabolik sendrom gözlenmiştir (% 39,6 kadın, %28 erkeklerde). Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada erkek genç erişkinlerde MetS sıklığı %10,09, kadınlarda %27,33 saptanmıştır (106). Yapılan diğer çalışmalarda da metabolik sendrom sıklığının kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (107,108). Bizim çalışmamızdaki bu bulgu istatistik olarak anlamlı değildir. Bu durumun nedeni olarak çalışma gruplarının sağlıklı popülasyondan değil de tiroid patolojisi olan gruptan seçilmiş olması düşünülebilir.

Rezzonico ve arkadaşları insülin direnci olan hastalarda tiroid hacminin daha büyük ve tiroid nodülü oluşma riskinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (5). Dolaşımdaki yüksek insülin seviyelerinin tiroid proliferasyonunu ve tiroid nodüllerini artırdığını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada da benzer bir sonuca ulaşarak MetS'la ilişkili komponentler ile İD'nin tiroid volüm ve nodül prevalansı artışına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda benign nodüler grupta %38,4, malign nodüler tiroid hastalığı olan grupta %35,4 oranında İD saptanmıştır. Metabolik sendromu olmayan grupta ise %9,6 İD saptanmıştır. Benign ve malign nodüler tiroid hastalığı olanlarda insülin direnci, insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçlar Rezzonico ve arkadaşlarının bulgularını destekler niteliktedir. Altta yatan olası mekanizmanın TSH ve co-mitojenik faktörler olan insülin ve/veya IGF-1'in ortak aktivitesi olduğu düşünülmektedir.

Metabolik sendrom pek çok erişkin kanseri için artmış riskle ilişkilidir. Risk artışı için gerçek moleküler mekanizma ve sorumlu patofizyoloji tam olarak anlaşılammış olmasına karşın, en olası mekanizma İD gibi görünmektedir. Oldukça güncel bir analizde, İD ile diferansiye tiroid kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiş ve İD'nin artmış prevalansının diğer tiroid dışı kanserlerde olduğu gibi diferansiye tiroid kanseri gelişiminde de önemli bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (90). Ancak çalışmamızda benign ve malign nodüler hastalıklı gruplar arasında İD açısından fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda malign nodüler tiroid hastalıkları alt gruplara ayrılmış ve metabolik sendrom sıklıkları açısından karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında metabolik sendrom sıklıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Rezzonico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise metabolik sendrom ile ilişkili olan insülin direnci, papiller tiroid kanserli olguların %56,3'ünde, folliküler tiroid kanserli olguların ise %25'inde saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda papiller tiroid kanserli olguların %58,9'unda ve folliküler tiroid kanserli olguların ise %54,8'inde metabolik sendrom gözlenmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında metabolik sendrom açısından fark olmamasının nedeni çalışma gruplarındaki denek sayısının farklı ve bazı gruplarda çok az olması olabilir.

Çalışmamızda malign tiroid hastalarında evrelere göre metabolik sendrom sıklığı bakıldığında tüm evrelerde metabolik sendromlu hasta oranı olmayanlara göre daha yüksek yüzdeye sahip olmakla beraber, en çok evre 3 ve evre 4 malign tiroid hastalığında MetS görülmüştür. Bu durum metabolik sendromun ileri evre malign tiroid hastalığı ile ilişkili

olabileceğini düşündürebilir. Bu bulgu ile insülin direncinin tümör biyolojisini olumsuz yönde etkiliyor olabileceği hipoteze edilebilir (5,6,90,109).

Çalışmamızda metabolik sendrom bileşenlerinden en sık %65 oranla bel çevresi yüksekliği, ikinci sıklıkta ise %64,8 ile düşük HDL kolesterol düzeyi saptanırken, yüksek kan şekeri olan hastalar % 30,8 ile en az oranda bulunmuştur. Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise en sık kan basıncı yüksekliği ve düşük HDL kolesterol düzeyi saptanmıştır (103). Cinsiyete göre bakıldığında ise çalışmamızda erkekte en fazla bel çevresi yüksekliği (%57,9), kadında ise en sık düşük HDL kolesterol saptanmıştır. Her iki cinsiyette de kan şekeri yüksekliği en az sıklıkta saptanmıştır. Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise erkekte en fazla kan basıncı yüksekliği saptanırken, kadında ise bel çevresi yüksekliği bulunmuş, erkekte bel çevresi yüksekliği en azken, kadında kan şekeri yüksekliği en az gözlenmiştir (103). Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada kadında en fazla BÇ yüksekliği görülürken, erkekte ise en sık HDL kolesterol düşüklüğü saptanmıştır, çalışmamızla uyumlu olarak da kan şekeri yüksekliği iki cinsiyet arasında farklılık göstermemiştir (110). Bizim çalışmamızda grupların nodüler tiroid hastalıkları olanlar arasından seçilmiş olmasının sonucu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda malign grupta HDL kolesterol düşüklüğü %71,9 oranında olup benign grupta ise %58,6 oranında bulunmuştur. Giusti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kontrol grup ile diferansiye tiroid kanserli grup arasında kolesterol ve trigliserid açısından anlamlı fark yokken HDL kolesterol diferansiye tiroid kanserli grupta anlamlı derecede düşüktür (111). Bu veriler bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer niteliktedir. Yine Giusti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her iki grup arasında kan basıncı ve glukoz değerleri açısından ilişki gösterilememiştir (111). Bizim çalışmamızda kan basıncı yüksekliği benign grupta fazla iken kan şekeri yüksekliği açısından benign ve malign grup arasında fark anlamlı bulunmamıştır.

Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tüm populasyonun %3,6’sında metabolik sendromun 5 kriteri de bulunurken çalışmamızda %5,1 oranında hastanın 5 kriteri de karşılamakta olduğu görüldü. Çalışmamızda tüm kriterleri karşılayan kişi sayısının fazla olması bizim çalışma grubumuzun nodüler tiroid hastalığı olan kişilerden oluşmasından kaynaklanıyor görünmektedir. Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada metabolik sendromluların %57,2’sinde 3 MetS komponenti, %32,3’ünde 4 MetS komponenti ve %10,6’sında tüm komponentler karşılanmış olarak bulundu (103). Bizim çalışmamızda da benzer olarak metabolik sendromluların %58,6’sında 3 MetS komponenti, %32,8’inde 4 MetS

komponenti ve %8,6'sında tüm komponentler karşılanmış olarak saptandı. İzmir'den yapılan bir çalışmada ise 3 MetS komponentinin varlığı %13,6, 4 MetS komponentinin varlığı %4,2 ve 5 MetS komponentinin varlığı da %1 oranında saptanmıştır (110). Bu son çalışmaya göre çalışmamızdaki oranların yüksek olmasının nedeni nodüler tiroid hastalığı olanlarda, beklenenden daha yüksek İD varlığı olabilir.

Çalışmamızda metabolik sendromu olanlarda %55,4 oranında insülin direnci varken, metabolik sendromu olmayanlarda %9,6 oranında İD olduğu görüldü. Benign ve malign gruplara bakıldığında ise benign grupta %38,4, malign grupta ise %35,4 oranında İD saptandı. Rezzonico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise diferansiye tiroid kanserli olguların %50'sinde, kontrol grubunda ise %10 oranında İD saptandı (90). Bu açıdan saptanan fark bizim kontrol grubumuzun da benign tiroid nodüllü hastalardan oluşmasından kaynaklanabilir. İnsülin direncinin benign tiroid nodüllerinde ve tiroid volümünde artışa yol açtığını düşündüren çalışmalar vardır (5,6).

Metabolik sendrom prevalansı tüm dünyada artış göstermektedir (112). Amerika Birleşik Devletlerinin en yüksek MetS prevalansına sahip olduğu, her 4 kişiden birinin MetS riski taşıdığı bildirilmektedir (12). Leitzmann ve arkadaşlarının yaptığı ve 8 yıl süresince yaklaşık yarım milyon kişinin izlendiği BKİ, fiziksel aktivite ve tiroid kanseri çalışmasında; fazla kilolu hastaların %30 ve obez hastaların %40 oranında artmış tiroid kanseri riskine sahip olduğu bulunmuştur (113). 2011 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada, 277 MNG'lı hastanın 132 sinde MetS saptanmış olup, metabolik sendromun MNG gelişmesi için bağımsız risk faktörü olabileceği bulunmuştur. MetS kriterlerini karşılayan hastalarda MNG açısından tarama yapılması gerektiği önerilmiştir (114). Kronik hastalıklarla mücadele de birincil koruma, hastalığı hazırlayan risk faktörlerinin tanınması ve ortadan kaldırılmasına ilişkin çalışmaları içerir. Bu nedenle MetS riski taşıyan bireylerin belirlenmesi ve bu kişilerde sağlıklı yaşam davranışlarının (sağlıklı beslenme, egzersiz, sigaranın bırakılması gibi) desteklenmesi, toplum sağlığına önemli katkı sağlayacaktır. Böylece, metabolik sendrom varlığı ile ilişkili kurulan benign ve malign nodüler tiroid hastalıklarının da sıklığının azalması beklenilebilir.

İnsülin direnci mekanizması düşünülürse malign grupta metabolik sendrom sıklığının daha fazla olması beklenebilirdi. Bizim çalışmamızın retrospektif olması ve İD'ini etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin dikkate alınmaması sonucun beklendiği gibi çıkmasını engellemiş olabilir. Bunların yanında çalışmaya alınan vaka sayısının diğer çalışmalara göre oldukça çok olması önemli bir özelliktir. Bu nedenle malign tiroid hastalarında MetS oranının

artıp artmadığını gösterecek, benign ve malign nodüler tiroid hasta gruplarından oluşan prospektif randomize çalışmalar planlanmalıdır. Böylece aralarındaki fark daha net olarak ortaya konulabilecektir.

6. SONUÇLAR

Tiroid bezi, insülin direncinin hedef dokuları arasındadır. İnsülin direnci ve ilişkili patolojik bozuklukların değişik mekanizmalarla tiroid bezinde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığı konusundaki veriler giderek artmaktadır.

Bizim çalışmamız hastaneye başvuran bireylerin incelendiği retrospektif bir çalışmadır, fakat literatür incelememize göre, benign ve malign nodüler tiroid hastaları arasında MetS ve onun bileşenleri ile ilişkisini inceleyen en büyük çalışmadır. Benign ve malign gruplar arasında MetS sıklığı açısından fark saptanmamasına rağmen Kozan ve arkadaşlarının yaptığı Türk yetişkinleri arasında metabolik sendrom prevalans çalışmasına göre anlamlı olarak yüksek MetS sıklığı olduğu görülmüştür. Bizim verilerimiz tiroid volüm ve nodül formasyon artışında insülin/IGF-1 aksı ile hipotalamo-pitüiter-tiroid-adipoz aksının önemli rolü olabileceğini vurgulamaktadır.

Prospektif tasarımdaki büyük ölçekli çalışmalarla saptanan vakaların ileriye dönük uzun süreli takibi, benign ve malign nodüler tiroid hastalıklarında MetS hem sıklığı, hem de prognozu ile ilgili en doğru bilgiyi verebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:895-914
2. Anderlova K, Křemen J, Doležalová R, Housová J, Haluzíková D, Kunešová M, Haluzík M. The influence of very-low-calorie-diet on serum leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in obese women. *Physiol Res* 2006;55:277-283
3. Sari R, Balci MK, Altunbas H, Karayalcin U. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women. *Clinical Endocrinology (Oxf).* 2003;59:258-262
4. Rosenbaum M, Hirsch J, Murphy E, Leibel RL. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2000;71:1421-1432
5. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, and Niepomniszcze H. Introducing the Thyroid Gland as Another Victim of the Insulin Resistance Syndrome. *Thyroid* 2008;18:461-464
6. Aytürk S, GURSOY A, Kut A, Anil C, Nar A, Tutuncu NB. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area. *European Journal of Endocrinology* 2009;161: 599-605
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordo DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-2752
8. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al: Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-438.
9. International Diabetes Foundation : The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. Accessed March 21, 2007
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education

- Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421
 12. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.
 13. Onat A, Ceyhan K, Basar A, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: Major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels- a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165:285-292.
 14. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L, Karademir BM. Prevalance of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr. Metab.* 2004;17:230-234.
 15. Bayram F, Gundogan K, Ozturk A, Yazıcı C. Prevalance of Metabolic Syndrome in the World and Turkey. *Türkiye Klinikleri J İnt. Med. Sci.* 2006;2:18-24
 16. Dukworth WC. Insulin degradation: mechanism, products and significans. *Endocrin Rev.* 1998;9:319-345.
 17. Bergeron JJM, Cruz J, Kahn MN, and Posner BI. Uptake of insulin and other ligands into receptor-rich endocytic components of target cells: The endosomal apparatus. *Annual Review of Physiology.* 1985;47:383-403.
 18. Arner PR, Pollare T, et al. Different aetiologies of type 2 diabetes mellitus in obese and nonobese subjects. *Diabetologia.* 1991;34:483-487.
 19. Kelley DE, Mokan M, et al. Metabolic pathways of glucose skeletal muscle of lean NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1993;16:1158-1166.
 20. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.
 21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
 22. Gerstein HC, Yusuf S. Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-1105.

23. Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, Thurmond DC, Mora S, Shigematsu S, et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature*. 2000;407:202-207.
24. Sun XJ, Wang L, et al. Role of IRS-2 in insulin and cytokine signaling. *Nature*. 1995;377:173-177.
25. Araki E, Lipes MA, et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with target disruption of IRS-1 gene. *Nature*. 1994;372:186-190.
26. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 2002;283:413-422
27. Anderson KE, Coadwell J, Stephens LR, et al. Translocation of PDK-1 to the plasma membrane is important in allowing PDK-1 to activate protein kinase B. *Current Biol*. 1998;8:684-691.
28. Calera MR, Martinez C, Liu H, et al. Insulin increase the association of Akt-2 with GLUT-4 containing vesicle. *J Biol Chem*. 1998;273:7201-7204.
29. Meier R, Alessi DR, Cron P, Andjelkovic M, Hemmings BA. Mitogenic activation, phosphorylation, and nuclear translocation of protein kinase B. *J Biol Chem*. 1997;272:30491-30497
30. Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H, et al. Aminoacid polymorphism of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1993;342:828-832.
31. Shulman GI: Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:171-176.
32. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963; 1:785-789.
33. Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB: Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem J*. 1964; 93:652-665.
34. Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA, et al: The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy Sciences*. 1965; 131:324-333
35. Ruderman NB, Saha AK, Vawas D, Witters LA. Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *The American Journal of Physiology*. 1999;276:E1-E18

36. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:2944-2950.
37. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3:340-351.
38. Gauthier MS, Miyoshi H, Souza SC, et al. AMP-activated protein kinase is activated as a consequence of lipolysis in the adipocyte: potential mechanism and physiological relevance. *J Biol Chem.* 2008; 283:16514-16524
39. Steinberg GR, Michell BJ, van Denderen BJ, et al: Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling. *Cell Metabolism.* 2006; 4:465-474.
40. Roth J, Kahn CR, De Meyts P et al. Receptors for insulin and other peptide hormones in disease states. In Bajaj JS, ed. *Insulin and Metabolism.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1977:73-79
41. Mosthaf L, Grako K, Dull TJ, Coussens L, Ullrich A, McClain DA. Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing. *EMBO J.* 1990;9:2409-2413.
42. Moller DE, Yokota A, Caro JF, Flier JS. Tissue-specific expression of two alternatively spliced insulin receptor mRNAs in man. *Mol Endocrinol.* 1989;3:1263-1269
43. Sciacca L, Prisco M, Wu A, Belfiore A, Vigneri R, Baserga R. Signaling differences from the A and B isoforms of the insulin receptor (IR) in 32D cells in the presence or absence of IR substrate-1. *Endocrinology.* 2003;144:2650-2658
44. Pandini G, Frasca F, Mineo R, Sciacca L, Vigneri R, Belfiore A. Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved. *J Biol Chem.* 2002;277:39684-39695.
45. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care.* 2004;27:824-830
46. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-132
47. Lawrence W Jr, Kaplan BJ. Diagnosis and management of patients with thyroid nodules. *J Surg Oncol.* 2002;80:157-170
48. Studer H, Derwahl M. Mechanisms of nonneoplastic endocrine hyperplasia--a changing concept: a review focused on the thyroid gland. *Endocr Rev.* 1995;16:411-426

49. Smeds S, Peter HJ, Jörtsö E, Gerber H, Studer H. Naturally occurring clones of cells with high intrinsic proliferation potential within the follicular epithelium of mouse thyroids. *Cancer Res.* 1987;47:1646-1651
50. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic Diffuse and Nodular Goiter and Thyroid Neoplasia. *Williams Textbook of Endocrinology* (Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, ed). Eleventh edition. Philadelphia, Elsevier. 2008; 411-442
51. Gharib H, Papini E. Thyroid Nodules: Clinic Importance, Assessment and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007; 36: 707-735
52. Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA: Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1955; 15:1270-1280
53. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med.* 1993;328:553-559
54. Erdoğan G. Nodüler Guatr ve Tiroid Neoplazileri. *Endokrinoloji Temel ve Klinik.* G Erdoğan (ed) MN Medikal ve Nobel, 2. Baskı, 2005, İstanbul, 242-258.
55. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid.* 1998; 8: 15-21
56. Gharib H. Changing Concepts in the Diagnosis and Management Thyroid Nodules. *Endoc and Met Clin of North Am.* 1997; 26: 777-800
57. Di Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic Features of Hashimoto's-Associated Papillary Thyroid Carcinomas. *Human Pathology.* 2001; 32: 24-30
58. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, et al. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *The American Surgeon.* 2005; 71: 874-878
59. Lang W, Borrusch H, Bauer L: Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol.* 1988; 90: 72-76
60. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61: 978-996
61. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery.* 2008; 144: 980-987.

62. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, et al: Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer*. 1985; 55: 805-828
63. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid*. 2001; 11: 877-881
64. Chan JK, Saw D. The grooved nucleus. A useful diagnostic criterion of papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol*. 1986; 10: 672-679
65. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg*. 1994; 18: 600-604
66. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, et al: Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1994; 73: 424-431
67. Furmanchuk AW, Averkin JI, Egloff B, et al. Pathomorphological findings in thyroid cancers of children from the Republic of Belarus: a study of 86 cases occurring between 1986 (post Chernobyl) and 1991. *Histopathology*. 1992; 21: 401-408
68. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13: 1041-1049
69. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988; 12: 22-27
70. Pacini F, Marchisotta S, de Groot L. Thyroid Neoplasia. *Endocrinology (Jameson JL, de Groot LJ, ed)*. Sixth edition. Elsevier. 2010; 1668-1701
71. Dumont JE, Maenhaut C, Pirson I, Baptist M, Roger PP. Growth factors controlling the thyroid gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1991; 5: 727-754
72. Bidey SP, Hill DJ, Eggo MC. Growth factors and goitrogenesis. *J Endocrinol*. 1999; 160: 321-332
73. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid* 1999;9:791–796
74. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, Vigneri R, degli Uberti EC, Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63:161–167

75. Cheung NW, Lou JC, Boyages SC. Growth hormone does not increase thyroid size in the absence of thyrotropin: a study in adults with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1179-1183
76. Van Keymeulen A, Dumont JE, Roger PP. TSH induces insulin receptors that mediate insulin co-stimulation of growth in normal human thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 279:202-207
77. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, Dumont JE, Roger PP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev.* 2001; 22:631-656
78. Vella V, Sicca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, Belfiore A. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol.* 2001;54:121-124
79. Myers MG Jr, Grammer TC, Wang LM, Sun XJ, Pierce JH, Blenis J, White MF. Insulin receptor substrate-1 mediates phosphatidylinositol 3'-kinase and p70S6k signaling during insulin, insulin-like growth factor-1, and interleukin-4 stimulation. *J Biol Chem.* 1994; 269: 28783-28789
80. LeRoith D, Werner H, Beitner-Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor. *Endocr Rev.* 1995; 16: 143-163
81. Tanaka S, Wands JR. A carboxy-terminal truncated insulin receptor substrate-1 dominant negative protein reverses the human hepatocellular carcinoma malignant phenotype. *J Clin Invest.* 1996; 98:2100-2108
82. Grozovsky R, Morales MM, Carvalho DP. Biphasic modulation of insulin receptor substrate-1 during goitrogenesis. Thyroid IRS-1 expression during goitrogenesis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2007; 40: 679-686
83. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005;90:4019-4024
84. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334: 292-295
85. Park HT, Cho GJ, Ahn KH, Shin JH, Hong SC, Kim T, Hur JY, Kim YT, Lee KW, Kim SH. Thyroid stimulating hormone is associated with metabolic syndrome in euthyroid postmenopausal women. *Maturitas.* 2009; 62: 301-305

86. Sorisky A, Bell A, Gagnon A. TSH receptor in adipose cells. *Horm Metab Res.* 2000;32:468–474
87. Lechan RM, Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the nonthyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:105–119
88. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2003;149: 257-271
89. Nillni EA, Vaslet C, Harris M, Hollenberg A, Bjorbak C, Flier JS. Leptin regulates prothyrotropin-releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J Biol Chem.* 2000;275:36124–36133
90. Rezzonico JN, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Increased Prevalence of Insulin Resistance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7: 375-380.
91. Jee SH, Kim HJ, Lee J. Obesity, Insulin Resistance and Cancer Risk. *Yonsei Medical Journal.* 2005;4: 449 - 455
92. Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24:165-74
93. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1531-1543
94. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? *Cancer Causes Control.* 1996;7:605-25
95. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev.* 2000;21: 215-44
96. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA.* 2005;293:194-202
97. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK, Yates JW. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.* 2001;285:885-892
98. Komninou D, Ayonote A, Richie JP Jr, Rigas B. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003; 228: 396-405

99. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 542-547
100. Han C, Zhang HT, Du L, Liu X, Jing J, Zhao X, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine.* 2005; 26:19-24
101. Maiorano E, Ciampolillo A, Viale G, Maisonneuve P, Ambrosi A, Triggiani V, Marra E, Perlino E. Insulin-like growth factor I expression in thyroid tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2000;8:110-119
102. 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; 28:412-419
103. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:548–553
104. Nyrenes A, Jorde R, Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *International Journal of Obesity.* 2006;30:100–105
105. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology.* 2002; 440: 85–98
106. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Uğurlu M: Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health.* 2006;6:92
107. Onat A, Sansoy V. Metabolic syndrome, major culprit of coronary disease among Turks. Its prevalence and impact on coronary risk. (Article in Turkish) *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2002; 30: 8-15
108. Ozsahin AK, Gokcel A, Sezgin N, Akbaba M, Guvener N, Ozisik L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabet Nutr Metab.* 2004; 17, 230–234.
109. Gursoy A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance. *Medical Hypotheses.* 2010; 74: 35-36.
110. Soysal A, Demiral Y, Soysal D, Uçku R, Köseoğlu M, Aksakoğlu G. The prevalence of metabolic syndrome among young adults in İzmir, Turkey. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2005;5:196-201.
111. Giusti M, Mortara L, Degrandi R, Cecoli F, Mussap M, Rodriguez G, Ferone D and Minuto F. Metabolic and cardiovascular risk in patients with a history of differentiated thyroid carcinoma: A case-controlled cohort study. *Thyroid Research.* 2008;1:2

112. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organ. Tech. Rep. Ser 2000; 894: 1-253.
113. Leitzmann MF, Brenner A, Moore SC, Koebnick C, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Ron E. Prospective study of body mass index, physical activity, and thyroid cancer. *Int J Cancer*. 2010; 126: 2947–2956.
114. Rendina D, De Filippo G, Mossetti G, Zampa G, Muscariello R, Benvenuto G, Vivona CL, Ippolito S, Galante F, Lombardi G, Biondi B, Strazzullo P. Relationship between metabolic syndrome and multinodular nontoxic goiter in an inpatient population from a geographic area with moderate iodine deficiency. *J. Endocrinol Invest*. 2011 Jul 5 (basım aşamasında)