

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

**PRİMER HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE  
SONRASI ASPROSİN, GHRELİN, LEPTİN, ADROPİN VE  
PREPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. FATİMA ÖZKAYA KUTLUAY**

**DANIŞMAN  
DR. ÖĞR. ÜYESİ AYTEN ERAYDIN**

**DENİZLİ- 2022**

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

**PRİMER HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE  
SONRASI ASPROSİN, GHRELİN, LEPTİN, ADROPİN VE  
PREPTİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. FATİMA ÖZKAYA KUTLUAY**

**DANIŞMAN  
DR. ÖĞR. ÜYESİ AYTEN ERAYDIN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 06.11.2021 tarih ve 2021TIPF031 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ - 2022**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam için araştırma konusunun belirlenmesinden tezin tamamlanmasına kadar projenin her aşamasında destek olan, bilgi ve tecrübelerinden sonsuz faydalandığım, ilk tez öğrencisi olma ayrıcalığı yaşadığım çok değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayten ERAYDIN'a sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmamızın deneysel aşamalarını yürüten Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Esin AVCI'ya ve Arş. Gör. Dr. Mehmet TUĞRUL'a, Arş. Gör. Dr. İlyas GÜRCÜ'ye ve Arş. Gör. Dr. Hasan Ali DEMİR'e

Yoğun programına rağmen istatistiksel analizlerimiz konusundaki tüm yardımları için Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a, ve her konuda olduğu gibi istatistik konusunda da yanımda olan canım arkadaşım Ecem TÜZÜN'e

Çalışmamızı 06.11.2021 tarih ve 2021TIPF031 nolu kararı ile maddi olarak destekleyen Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Tez sürecinde kan örneklerimi toplamama yardımcı olan sekreterlerimiz Eda Dinçer'e, Şeyma Sarı'ya, Gamze Çal'a ve değerli poliklinik hemşirelerimize,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimleri ile beni uzmanlığa hazırlayan tüm hocalarıma,

Tez sürecinde ve zorlu çalışma şartlarında yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan anneme, babama, kardeşime ve bana her konuda destek olan sevgili eşime,  
Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Fatıma Özkaya Kutluay

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY .....	xiii
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. HİPOTİROİDİ.....	4
2.1.1 Hipotiroidi Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2 Hipotiroidi Etiyolojisi ve Sınıflandırılması.....	5
2.1.2.1 Primer Hipotiroidizm .....	5
2.1.2.2 Santral Hipotiroidizm.....	6
2.1.3 Klinik Bulgular .....	6
2.1.4 Hipotiroidizm Tanısı.....	7
2.1.5 Hipotiroidizm Tedavisi.....	8
2.2 ENERJİ HOMEOSTAZI.....	8
2.2.1 Ghrelin .....	10
2.2.2 Leptin .....	12
2.2.3 Adropin.....	14
2.2.4. Preptin ve IGF-II .....	16
2.2.5. Asprosin .....	18
2.3 TİROİD HORMONLARININ ENERJİ HOMEOSTAZI ÜZERİNE ETKİSİ .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN BELİRLENMESİ .....	25
3.2. ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI .....	25
3.3. ASPROSİN, GHRELİN, LEPTİN, ADROPİN VE IGF-2 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ .....	26
3.4. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	30

<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>42</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>56</b>
<b>7. KAYNAKLAR:</b> .....	<b>59</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- TRH:** Tirotropin Salgılatıcı Hormon  
**TSH:** Tirotiropin  
**TH:** Tiroid Hormonları  
**T3:** Triiyotironin  
**T4:** Tetraiyodotironin  
**sT3:** Serbest Triiyotironin  
**sT4:** Serbest Tetraiyodotironin  
**TPO:** Tiroid Peroksidaz  
**DM:** Diyabetes Mellitus  
**APG:** Açlık Plazma Glukozu  
**TPG:** Tokluk Plazma Glukozu  
**HDL:** Yüksek yoğunluklu (high density) lipoprotein  
**LDL:** Düşük yoğunluklu (low density) lipoprotein  
**TG:** Trigliserid  
**HOMA-IR:** Homeostatik Model Değerlendirmesi insülin direnci (resistance) indeksi  
**HbA1C:** Hemoglobin A1c (glikozillenmiş hemoglobin)  
**VKİ:** Vücut kitle indeksi  
**BGT:** Bozulmuş Glukoz Toleransı  
**POMC:** Pro-opiomelanokortin  
**cAMP:** Siklik adenozin monofosfat  
**NHANES III:** Ulusal Sağlık ve Nutrisyon İnceleme Anketi III  
**USG:** Ultrasonografi  
**AgRP:** Agouti ile ilişkili peptit  
**NPY:** Nöropeptit Y  
**SSS:** Santral Sinir Sistemi  
**IGF-I:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- I  
**NASH:** Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı (Non-alkolik Hepatosteatoz)  
**GH:** Büyüme Hormonu  
**MI:** Miyokard Infarktüsü  
**DKMP:** Dilate Kardiyomiyopati

**ER:** Endoplazmik Retikulum

**TLR4:** Toll Benzeri Reseptör 4

**MDA:** Malondialdehit

**GDM:** Gestasyonel Diyabetes Meliitus

**DRP:** Diyabetik Retinopati

**PAH:** Periferik Arter Hastalığı

**NAFLD:** Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı (Non-alkolik Fatty Liver Dease)

**CETP:** Kolesterol Ester Transfer Proteini

**DXA:** Çift Enerji X-ışını Absorpsiyometrisi

**PTU:** Propitilurasil

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Şekil 1:</b> Enerji homeostazının hipotalamik kontrolü .....	9
<b>Şekil 2:</b> Adropinin farklı vücut dokularındaki fonksiyonunun grafiksel gösterimi. 14	
<b>Şekil 3:</b> Asprosinin Santral Sinir Sistemi ve periferal organlar üzerindeki olası etkileri .....	20
<b>Şekil 4:</b> Tirod hormonlarının metabolizmayı düzenleme mekanizmaları .....	24



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Çalışma grubunun genel özellikleri .....	32
<b>Tablo 2:</b> Çalışma grubunun klinik özellikleri .....	33
<b>Tablo 3:</b> Çalışma gruplarında komorbidite sıklığı .....	34
<b>Tablo 4:</b> Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları ile ilişkileri.....	35
<b>Tablo 5:</b> Grupların TFT ve adipokin seviyelerinin analizi.....	36
<b>Tablo 6:</b> Grup 1 ve Grup 2'nin başlangıç ve 3. Ay kontrollerinin analizi .....	38
<b>Tablo 7:</b> Grupların kontrollerdeki değişimlerinin birbiri ile analizi .....	39

## ÖZET

### **Primer Hipotiroidili Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Asprosin, Ghrelin, Leptin, Adropin ve Preptin Düzeylerinin Araştırılması**

Dr Fatıma Özkaya Kutluay

Hipotiroidizmde, tiroid hormonu eksikliğinin sonucu olarak metabolizmanın olumsuz etkilendiği ve hipotiroidinin adipoz dokuda değişikliğe yol açtığı bilinmektedir. Adipoz doku bir endokrin organ gibi davranarak çeşitli adipokinler salgılar ve enerji homeostazını düzenlemede oldukça önemli görevleri bulunmaktadır. Aynı zamanda subklinik hipotiroidili hastalara L-tiroksin tedavisi verilmesi konusunda fikir ayrılıkları bulunmaktadır. Asprosin 2016 yılında keşfedilen, hepatik glukoz salınımını arttırdığı belirtilen, açlığa karşı savunma mekanizması olarak gözüken bir adipokindir. Asprosinin etkileri ve salınma mekanizmaları henüz net değildir. Tiroid hormon eksikliklerinin, metabolizmayı etkilediği bu patogenezdaki yollarda etkili olabileceği düşünülen faktörleri incelemek ve subklinik hipotiroidi hastalarda tedavi vermenin patogenezi nasıl etkileyeceğini değerlendirmek için bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmaya aşikar hipotiroidisi olan 64, subklinik hipotiroidisi olan 50 ve sağlıklı 50 kişi dahil edilmiştir. Serum adropin, asprosin, ghrelin, leptin ve IGF-II düzeyleri incelenmiştir. Asprosin seviyesi, aşikar hipotiroidi grubunda belirgin olarak en düşük seviyede (p<0,001) kontrol grubunda belirgin olarak en yüksek seviyede bulunmuştur (p<0,001) ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hem aşikar hipotiroidili bireylerde hem de subklinik hipotiroidili bireylerde tedavi sonrası ötiroidi sağlandıktan sonra asprosin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmıştır (p<0,001). Bu sonuçlar asprosin ile tiroid hormonları arasında yakın ilişki olduğunu düşündürmüştür. Diğer adipokin olan adropin seviyesi ise aşikar hipotiroidili bireylerde anlamlı olarak subklinik hipotiroidili ve sağlıklı bireylerden daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Adropin seviyeleri ile tiroid hormon seviyelerini inceleyen herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır ve bizim çalışmamızın sonuçları adropin seviyeleri ile tiroid hormon seviyelerinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Oroksijenik bir peptit olan ghrelin seviyeleri aşikar hipotiroidili grupta anlamlı derecede düşük izlenmiştir ve tedavi sonrası yükseldiği

görülmüştür. Anoreksijenik bir peptit olan leptin seviyeleri ise aşikar hipotiroidili grupta subklinik hipotiroidli gruptan ve kontrol grubundan daha yüksek izlenmiştir. Tüm bu sonuçlar tiroid hormonlarının adipokinler üzerinde direkt etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Adropin, Asprosin, Ghrelin, Hipotiroidi, Leptin

## SUMMARY

### **Investigation of Asprosin, Ghrelin, Leptin, Adropin and Preptin Levels Before and After Treatment in Patients with Primary Hypothyroidism**

Dr Fatima Özkaya Kutluay

It is known that in hypothyroidism, metabolism is adversely affected as a result of thyroid hormone deficiency and hypothyroidism causes changes in adipose tissue. Adipose tissue acts as an endocrine organ and secretes various adipokines and has very important roles in regulating energy homeostasis. At the same time, there are differences of opinion regarding the administration of l-thyroxine to subclinical hypothyroid patient. Asprosin is an adipokine discovered in 2016 and appears to be a defense mechanism against hunger by increasing hepatic glucose secretion. The effects and release mechanisms of asprosin are not yet clear. This study was planned to examine the factors that are thought to be effective in the pathways in this pathogenesis, where thyroid hormone deficiencies affect metabolism, and to evaluate how treatment will affect the pathogenesis in subclinical hypothyroid patients.

The study included 64 people with overt hypothyroidism, 50 with subclinical hypothyroidism, and 50 healthy subjects. Serum adropin, asprosin, ghrelin, leptin and IGF-2 levels were examined. Asprosin levels increased statistically after euthyroidism was achieved after treatment in both overt hypothyroid and subclinical hypothyroid patients ( $p<0.001$ ). These results suggested that there is a close relationship between asprosin and thyroid hormones. The level of adropin, another adipokine, was found to be significantly higher in overt hypothyroidism than subclinical hypothyroidism and healthy groups ( $p<0.001$ ). There are no clinical studies examining adropin levels and thyroid hormone levels, and the results of our study suggest that they are related. The levels of ghrelin, an orexygenic peptide, were significantly lower in the overt hypothyroid group and increased after treatment. The levels of leptin, an anorexigenic peptide, were higher in the overt hypothyroid group than in the subclinical hypothyroid group and control group. All these results suggest that thyroid hormones have a direct effect on adipokines.

Keywords: Adropin, Asprosin, Ghrelin, Hypothyroidism, Leptin

## 1.GİRİŞ

Tiroid hormonları (TH); büyüme-gelişme, enerji metabolizması gibi vücudun birçok fizyolojik işlevinde rol oynamaktadır. Hem santral hem de periferik yollarla, enerji tüketimini etkilerler, bazal metabolik hızı artırırlar. Karaciğer, beyaz yağ dokusu, iskelet kası, kalp gibi metabolik olarak aktif dokularda etkilidirler. Glukoneogenez, glukojenoliz, lipolizi uyararak karbonhidrat ve lipid metabolizmasını artırırlar. Kan akımı, kalp debisi, kalp atım gücü ve kalp kasılma hızını artırarak kardiyovasküler sistemi etkilerler. Termojenezi uyarırlar. Santral sinir sisteminde eksitatör etkilidirler.<sup>1-3</sup>

Hipotiroidide, azalmış TH seviyelerine ikincil hipometabolik durum söz konusudur. Enerji tüketimi azalır, üşüme, kilo alımı olur; lipoliz ve glukoneogenez azalır, kolesterol seviyeleri artar. Yapılan çalışmalarda hipotiroidili hastalarda metabolik sendromun komponentleri olan tip 2 Diyabet (DM), insülin direnci, hipertrigliseridemi, düşük HDL seviyeleri ve obeziteye sık rastlanmaktadır.<sup>4-6</sup>

Enerji homeostazı; genetik faktörler, enerji alımı ve enerji tüketimi ile regüle edilmektedir. Enerji alımı ve tüketimi arasındaki dengenin bozulması obezite, insülin direnci, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Enerji homeostazı regülasyonunda, birçok oreksijenik (iştah uyarıcı) ve anoreksijenik (iştah baskılayıcı) peptid hormonlar rol oynamaktadır.<sup>7,8</sup>

Ghrelin açlıkta mideden salgılanan oroksijenik etkili bir peptittir.<sup>9</sup> Hipotalamusun arkuat çekirdeğindeki Nöropeptit Y (NPY) ve agouti-ilişkili peptit (AgRP) üreten nöronları aktive ederek iştah artırır. Yapılan çalışmalarda ghrelinin hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının aktivitesini baskılayarak T3 ve T4 sekresyonunu azırttığı, hipotiroidili hastalarda seviyesinin azaldığı, hipertiroidli hastalarda arttığı gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Leptin, yağ dokusundan salınan, santral sinir sistemi ve periferik dokularda etkileri bulunan vücut ağırlığını ve besin alımını azaltan anoreksijenik bir adipokindir. Leptinin doğrudan ve dolaylı yollarla TRH ve dolayısı ile TSH aktivasyonu yaptığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidide daha yüksek leptin seviyeleri gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Adropin ve preptin enerji metabolizmasında etkili peptitlerdir. Adropin, enerji homeostazı ile ilişkili gen (ENHO) tarafından kodlanan bir peptittir.<sup>12</sup> Esas olarak karaciğer ve beyinden olmak üzere; böbrek, kas ve kalp gibi periferik organlardan sentezlenmektedir. Preptin, pankreas  $\beta$  hücreleri tarafından sentezlenen proinsülin büyüme faktörü II' nin türevidir. Adropin ve preptin; insülin tarafından düzenlenen karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında etkilidir. Yapılan çalışmalarda adropin seviyelerinin, vücut kitle indeksi (VKİ) ve LDL-K ile negatif olarak ilişkili olduğu, tip 2 DM' de adropin seviyelerinin sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>13-15</sup> Yang G.Y. ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada tip 2 DM hastalarında preptin düzeylerinin normal bireylerden daha yüksek olduğu ve plazma preptin düzeylerinin diyastolik kan basıncı, trigliserid (TG), TK, HbA1c ve HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-Insülin Rezistansı) indeksi ile pozitif korelasyon içinde olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Yeni bir biyomarker olan asprosin ise; açlıkta beyaz yağ dokusundan sentezlenen glukojenik ve oreksijenik bir adipokindir. Fibrillin-1 (FBN1) geni tarafından kodlanır. İlk kez 2016 yılında Romero ve ark.'ları tarafından tanımlanmıştır. Gıda alımı ve enerji metabolizmasında rol oynar. İştah, glukoz ve lipid metabolizması, insülin direnci ve hücre apoptozu gibi birçok önemli etkileri vardır.<sup>17</sup> Açlık durumlarında plazma konsantrasyonu artar. Periferik hedef dokularda (karaciğer, pankreas, iskelet kası, kalp) etki göstermekle birlikte kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde de etki gösterir. SSS' nde hipotalamik arkuat nükleusta reseptörleri bulunur. İki yolak üzerinden iştah merkezini etkiler. Oreksijenik AgRP nöronlarını G protein-cAMP yolağıyla aktive eder. Anoreksijenik pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarını ise GABA bağımlı bir yolakla inhibe eder. Sonuçta, oreksijenik bir etki gösterir. Asprosin, karaciğerde, G proteini-cAMP-PKA yolağını aktive ederek kan dolaşımına hızlı glukoz salınımını sağlar.<sup>18,19</sup> Ayrıca, asprosin ile mideden salınan oreksijenik bir molekül olan ghrelin arasında bağlantı bulunmuştur. Her iki molekül de AgRP nöronlarını aktive eder. Ghrelinin etkisi, asprosin ortadan kalktığında azalmıştır. Asprosinin etkisi ise ghrelinden bağımsızdır.<sup>19</sup> Yapılan çalışmalarda asprosinin, periferik doku ve organlarda, santral sinir sisteminde özellikle, iştah, glukoz-lipid metabolizması, insülin direnci ve hücre apoptozunda rol oynadığı gösterilmiştir. Metabolik hastalıklarla (diyabet, obezite, polikistik over

sendromu, kardiyovasküler hastalıklar) ilişkisi gösterilmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve tip 2 DM' li hastalarda, plazma asprosin düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu ve asprosin düzeyleri ile bel çevresi, açlık plazma glukozu (APG), tokluk plazma glukozu (TPG), HbA1c, TG ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.<sup>20</sup> Benzer şekilde obez hastalarda yapılan çalışmalarda, asprosin düzeylerinin obez hastalarda normal kilolu hastalara göre daha yüksek olduğu, VKİ ve LDL-K ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>21</sup>

Yukarıdaki adipokinler gibi, tiroid hormonları da enerji metabolizması, iştah, glukoz ve lipid ve enerji metabolizmasında rol oynamaktadır. Aşık hipotiroidi; obezite, metabolik sendrom, dislipidemi gibi klinik patolojilere yol açarak hastanın sağkalımını azaltmaktadır. Bu nedenle aşık hipotiroidinin etkin tedavisinin komorbiditeleri azaltacağı ve sağkalımı arttıracığı düşünülmektedir. Adropin ve yeni bir biyomarker olan asprosin ile tiroid fonksiyon bozuklukları arasında ilişki olup olmadığına dair insanlarda daha önce yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. R.Moğulkoç ve ark.' larının ratlarda yaptıkları çalışmada, tiroid hormon sekresyonunun azalmasıyla adropin, asprosin ve preptin düzeylerinde azalma görüldüğü saptanmıştır.<sup>22</sup> Biz bu çalışmada, yeni bir biyomarker olan oreksijenik etkili asprosinin ve enerji metabolizmasında rol oynayan diğer adipokinlerin (adropin, preptin, ghrelin, leptin) tiroid hormonlarıyla ilişkisini ve tiroid hormon replasmanı sonrasında tedavinin bu markerlar üzerine etkisini göstermeyi amaçladık. Elde edilecek veriler ile primer hipotiroidili hastalarda patogenez ve hastalığın tedavisi ile metabolik semptomların düzelmesi arasındaki ilişki araştırılarak bilime katkı sağlanması amaçlanmaktadır. Bu konuda insanlarda yapılan çalışma yoktur.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HİPOTİROİDİ

Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve hücrel metabolizmada önemli bir rol oynar. Bu nedenle vücutta sürekli olarak yeterli düzeyde mevcut olması gerekir. Bu düzeyin korunması için tiroid bezinde salgılandıktan sonra depolanır ve hassas düzenleyici mekanizmalar tarafından vücuttaki düzeyleri normal aralıkta tutulur.

Hipotalamustan salınan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipofiz bezini uyarır ve anterior hipofizden tirotropin (TSH) salınır. TSH uyarısı ile tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyonizasyonu yoluyla tiroid bezinden tiroid hormonları (Triiyotironin=T3 ve Tetraiyodotironin=T4) sentezlenir. T4 prohormon, T3 aktif olan formdur. T3 ve T4' ün büyük kısmı bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşımda bulunur. İlaçlar ve hastalıklar bağlayıcı protein düzeylerini ve dolayısı ile total serum TH düzeylerini etkileyebilir. Bu yüzden fizyolojik olarak önemli olan serbest TH (sT3, sT4) düzeyleridir.<sup>2,23</sup>

Hipotiroidizm, tiroid hormon yetersizliğinde meydana gelen patolojik tablodur. Tedavi edilmediği takdirde ciddi sağlık sorunlarına hatta ölüme bile sebebiyet verebilir. Semptomların geniş prezentasyonu ve hiçbirinin özgül olmaması sebebi ile tanı daha ziyade biyokimyasal olarak konur. Aşikâr hipotiroidizm, referans değerlerin üzerindeki TSH konsantrasyonu ve referans değerlerin altındaki sT4 konsantrasyonu olarak tanımlanabilir. Subklinik hipotiroidizm ise yüksek TSH konsantrasyonu ile normal sT4 konsantrasyonu olarak tanımlanır.

#### 2.1.1 Hipotiroidi Epidemiyolojisi

Yapılan çalışmalarda aşikâr hipotiroidizm prevalansının %0,1-2 arasında olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Subklinik hipotiroidizm prevalansı ise yüzde 4 ila 15 arasında değişmektedir. Hipotiroidizm 65 yaş üstü bireylerde daha sık görülmekle birlikte TSH konsantrasyonu için yaşa göre ayarlanmış TSH referans aralığına bakmak gerekir. Yaş arttıkça beklenen TSH düzeyi de artmaktadır. Prevalans tek tip normal referans aralığında TSH konsantrasyonu yerine yaşa göre kullanıldığında subklinik hipotiroidizm prevalansının %29,6'dan %3'e düştüğü saptanmıştır.<sup>25,26</sup> İyot alımının da prevalansı etkilediği gösterilmiştir. Yüksek iyot alımı ve ciddi iyot eksikliğinde de



hipotiroidi prevalansı artmaktadır.<sup>27</sup> Kadınlarda erkeklere oranlara 5-8 kat daha sık görülmektedir. Beyaz bireylerde sıklığı daha yüksek olmakla birlikte etnik kökenler arasında bir farklılığa rastlanmamıştır.<sup>28,29</sup> Down sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner Sendromu gibi kromozomal bozukluğu olan ve tip 1 diyabet ve çölyak gibi otoimmün hastalığı olan bireylerde otoimmün hipotiroidi sıklığı artmıştır.<sup>30-32</sup>

### **2.1.2 Hipotiroidi Etiyolojisi ve Sınıflandırılması**

Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı primer hipotiroidi gelişirken, TSH eksikliğinde sekonder hipotiroidi, TRH eksikliğinde tersiyer hipotiroidi görülmektedir. TSH ve TRH eksikliğine bağlı hipotiroidi santral hipotiroidi olarak adlandırılır ve primer hipotiroidiye göre 1000 kat daha nadir görülmektedir.<sup>33</sup>

#### **2.1.2.1 Primer Hipotiroidizm**

Günlük 100 mcg'nin altında iyot alımının olduğu bazı Afrika ve Asya ülkelerinde primer hipotiroidizmin en sık nedeni iyot eksikliği iken yeterli olduğu ülkelerde bir otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditidir. Hashimoto tiroiditinde patolojik olarak lenfositik infiltrasyonlar görülürken serolojik olarak da tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline karşı yüksek serum antikor konsantrasyonları bulunur. TPO otoantikörlerinin serum konsantrasyonları hastaların yüzde 90'ından fazlasında yükselirken normal popülasyonda da %11 civarı yüksekliği tespit edilir.<sup>34</sup> Otoimmün tiroidite neden olan kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte hem genetik hem de çevresel nedenler söz konudur. Bunlardan bazıları alkol tüketimi, D vitamini eksikliği ve selenyum eksikliğidir.<sup>35</sup>

İyatrojenik olarak radyoiyot tedavisi, subtotal veya total tiroidektomi ve boyuna radyasyon alımını da hipotiroidiye sebep olur.

İlaçlar hipotiroidinin bir diğer nedenidir. İyot içeren ilaçların (örneğin amiodaron) alımını iyot fazlalığına yol açarak Wolff-Chaikoff etkisi ile T4 ve T3 sentezini inhibe ederek hipotiroidiye sebep olur. Hipertiroidi tedavisinde verilen propiltiourasil ve metimazol dozunun yüksek olması sebebi ile hipotiroidi gelişebilir. Psikiyatrik hastalığı olanlarda kullanılan Lityum, intratiroidal iyot içeriğini arttırarak, iyodotirozin kalıntılarının iyodotironinleri oluşturmak üzere birleşmesini engelleyerek ve T4 ve T3 salınımını engelleyerek hipotiroidiye sebep olur.<sup>36</sup> Kanser tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri (örn sunitinib, sorafenib, imatinib, motesanib) ve

immünoterapiler (örn ipilimumab, pembrolizumab ve nivolumab) hipotiroidiye sebep olurlar. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde ikinci basamak ajan olarak kullanılan bir antimikobakteriyel ilaç olan etionamid, yapısal olarak metimazole benzer ve hipotiroidizmin nadir bir nedenidir.<sup>37</sup>

### **2.1.2.2 Santral Hipotiroidizm**

Sekonder hipotiroidizmin nedenleri arasında hipofiz makroadenomu, doğum sonrası hipofiz nekrozu (Sheehan sendromu), travma, hipofizit, kraniyofarenjiomlar gibi hipofiz dışı tümörler, infiltratif hastalıklar ve TSH veya TSH reseptörü genindeki inaktive edici mutasyonlar yer alır.<sup>38</sup> Tersiyer hipotiroidiye hipotalamusa zarar veren veya hipotalamus-hipofiz portal kan akımına müdahale eden ve böylece TRH' nin hipofize iletilmesini önleyen herhangi bir bozukluk neden olabilir.

### **2.1.3 Klinik Bulgular**

Hipotiroidizmde klinik bulgular semptom yokluğundan, miksödem komasına kadar çok geniş yelpazededir. Miksödem koması mental durum değişikliği, hipotermi, ilerleyici letarji ve biradikardi ile giden, muultiorgan yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen bir tablodur. Klinik genellikle metabolik süreçlerin yavaşlamasından ve intertisyel aralıkta glikozaminoglikan birikmesinden kaynaklanır. Metabolik süreçlerin yavaşlamasından dolayı; yorgunluk, halsizlik, kilo alımı, kabızlık, soğuk intoleransı ve biradikardi gelişir. Glikozaminoglikan birikimine bağlı olarak cilt kuruluğu, saç dökülmesi, dil büyümesi, ses kısıklığı ve ödem gelişir.

Hipotiroidili hastalarda efor sırasında egzersiz intoleransı gelişebilir. Sol ventrikül diyastolünün yavaşlaması ventrikül dolumunu etkileyerek sol ventrikülde sistolik disfonksiyona sebep olur. Tiroid hormon eksikliğine bağlı olarak vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesi bozulur ve sistemik vasküler direnç gelişir.<sup>39,40</sup>

295 hipotiroidili hastada yapılan bir çalışmada Frederickson sınıflandırması kullanılarak serum lipit profiline bakılmıştır. Buna göre; Tip IIa (hiperkolesterolemi) hipotiroidili bireylerin %56'sında, Tip IIb (hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi) %34'ünde, Tip IV (hipertrigliseridemi) %1,5'unda saptanmıştır.<sup>41</sup> Subklinik hipotiroidili hastalarda özellikle de serum TSH konsantrasyonu 10mU/L üzerinde olan bireylerde TK ve LDL-K seviyesinin arttığı gösterilmiştir.<sup>42</sup> Hipotiroidizmde hiperkolesteroleminin esas mekanizması, LDL için hücre yüzeyi reseptörlerinin

sayısındaki azalmaya bağlı olarak LDL-K birikimidir, bu da LDL katabolizmasının azalmasına neden olur.<sup>43</sup> Hipotiroidizmde artmış koroner arter hastalığı sıklığının nedeni bozulmuş lipit profiline bağlanmaktadır.

#### **2.1.4 Hipotiroidizm Tanısı**

Hipotiroidi semptomları mevcut olan kişide ilk bakılması gereken laboratuvar değerlendirme TSH olmalıdır. TSH sirkadiyen bir ritim gösterir ve sabah erken saatlerde yüksek konsantrasyon gösterirken gece en düşük konsantrasyonuna ulaşır. Bu nedenle uygun saatte ölçüm önemlidir. TSH değerleri yaş ile değerlendirilmelidir. Ulusal Sağlık ve Nutrisyon İnceleme Anketi III'te (NHANES III) 20-29 yaş arasında TSH üst sınırı (97.5'uncu persantil) 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL olarak gösterilmiştir.<sup>44</sup>

TSH seviyesi yüksek olan kişilerde sT4 seviyesine bakmak gerekir; sT4 normal aralıkta ise bu durum subklinik hipotiroidi, sT4 referans değerinin altında ise aşikâr hipotiroidi olarak adlandırılır. TSH seviyesi normal olsa da hastada hipotiroidiyi düşündürecek yüksek şüphe mevcut ise T4 yeniden ölçülmeli, santral hipotiroidi açısından değerlendirilmelidir.

Hipotiroidizm saptandığında tiroid bezi görüntülemesi yapmak hipotiroidinin nedenleri açısından yol gösterici olabilir. Tiroid bezinin değerlendirilmesi için tiroid ultrasonografisi (USG) yapılır. Tiroid USG'de bezin boyutu, ekojenitesi, homojenitesi, nodül varlığı, doppler ile kanlanması değerlendirilir. İyot eksikliği olmayan sağlıklı yetişkinlerde normal bir tiroid lobu yaklaşık 4-4,8x1-1,8x0,8-1,6 cm boyutundadır. Her iki lob için toplam hacim 8-10 ml aralığındadır. Bezin bu boyutların üzerine çıkması durumu guatr olarak adlandırılır. Bezin ekojenitesi hipoekojen yapıda ise genelde akla kronik otoimmün tiroidit gelir. Hashimoto tiroiditine sıklıkla mikronodüller patern eşlik eder. Nodüllerin karakter tayini için belirli özelliklere dikkat etmek malignite kuşkusu var ise biyopsi ile değerlendirmek gerekir. Nodüllerde malignite kuşkusunu arttıran durumlar; nodülün boyutu, hipoekojen yapı, solid komponent, mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz kenarlar, halo olmaması, nodül içi artmış vaskülarizasyon, bölgesel lenfadenopati varlığıdır.

Hipotiroidinin rutin taraması erken teşhis ve tedavi şansı kazandırır ancak erken teşhis ve tedavinin klinik olarak önemli bir iyileşme sağladığını gösteren kanıtlar

bulunmamaktadır. Bununla birlikte levotiroksinin gereksiz kullanımı eksojen hipertiroidizme sebep olabilir. Eksojen hipertiroidizm ise özellikle ileri yaşlı kişilerde akut miyokardiyal enfarktüs riskini arttırabilir.<sup>45</sup>

Hipotiroidi gelişimi için risk faktörü olan kişilerde (radyasyon tedavisi alan kişiler, hipotiroidi geliştirebilecek ajan kullananlar, kromozomal bozukluğu olanlar, diğer otoimmün hastalıklara sahip olanlar) tarama yapılmalıdır.

### **2.1.5 Hipotiroidizm Tedavisi**

Aşıkâr hipotiroidi hastalarının hepsi tedavi edilmelidir. Hipotiroidi hastalarında tercih edilen tedavi; aç karna, oral yolla verilen levotiroksindir. Optimal günlük doz 1,5– 11,8µg/kg'dır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda başlangıç dozu genellikle günde 12.5-25.0µg'dir ve semptomlara ve TSH konsantrasyonlarına göre kademeli olarak artırılmalıdır.<sup>46</sup> Tedaviye başlandıktan sonra 4-8 hafta sonra TSH ölçümünü tekrarlamak ve gerekirse doz modifikasyonu yapmak gerekir. Stabilize olduktan sonra 6 ayda bir TSH ölçümü önerilir.

Subklinik hipotiroidi hastalarında ise serum TSH düzeyi 10mU/L'nin üzerinde olan hastalar ateroskleroz ve miyokard enfarktüsü ile ilişkilendiren veriler ve aşıkâr hipotiroidizme ilerleme riski nedeni ile tedavi edilmelidir.<sup>46</sup> TSH değerleri 4,5 ile 10 mU/L arasında olan asemptomatik hastaların rutin tedavisi ise tartışmalıdır.<sup>47</sup>

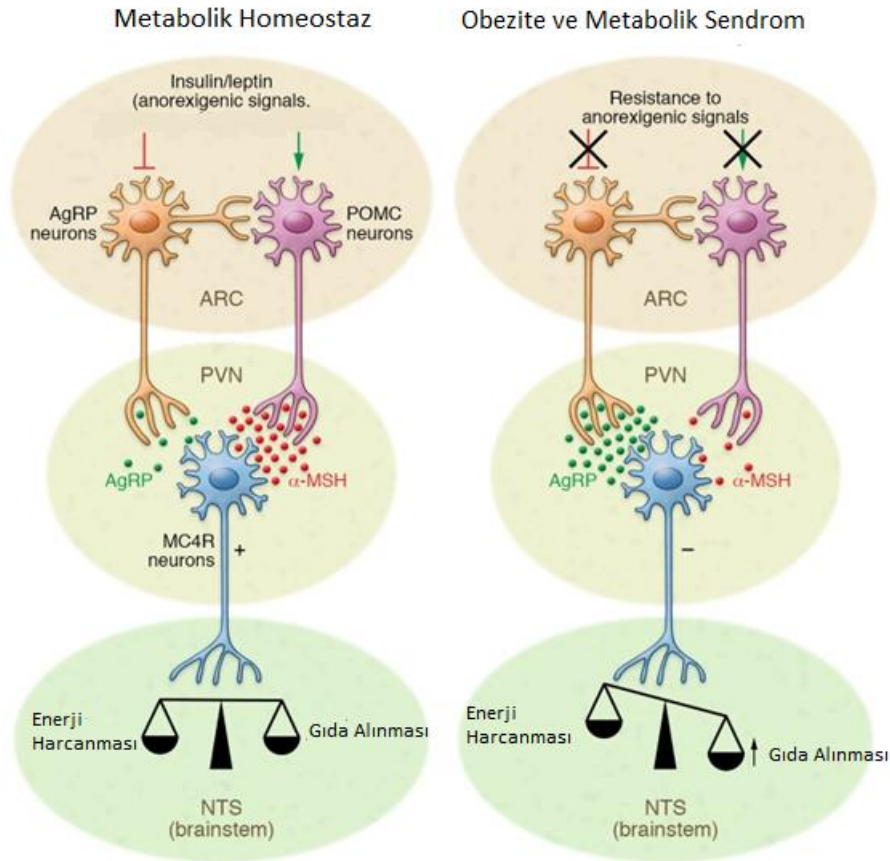
Tedavi hedefine ulaşamamasının temel nedenleri; ilacın yanlış kullanılması, besinlerle birlikte alınması ve emilimi etkileyen diğer ajanlarla birlikte (proton pompa inhibitörü, demir preparatları, kalsiyum karbonat, antasit) alınmasıdır.

## **2.2 ENERJİ HOMEOSTAZI**

Vücudumuzda alınan ve harcanan enerji arasında bir denge vardır. Enerji dengesinin temel bileşenleri enerji alınması, enerji harcanması ve enerji depolanmasıdır. Enerji alımı enerji harcamasına eşit olduğunda, vücut enerji dengesi içindedir. Ancak alınan enerji ile harcanan enerji miktarı eşit olmadığında vücut ağırlığı değişir.<sup>48</sup>

Normal şartlar altında yetişkinlerde vücut ağırlığı sabit tutulmaya çalışılır. Bu denge nöronal yapılar, santral sinir sistemi (SSS) ve salgılanan peptitler ile sağlanmaktadır. Besin alınımının merkezi kontrolünde anahtar rol oynayan santral sinir sistemi yapıları, arkuat çekirdek, paraventriküler çekirdek, ventromedial

hipotalamus ve lateral hipotalamik alandır. Arkuat çekirdekte ghrelin, leptin, insülin ve besin sensörleri için reseptörler bulunmaktadır. Bu da besin sinyallerini algılayan ilk bölge olduğu anlamına gelir. Leptin ve insülin gibi periferik hormonlar hipotalamus üzerine etki eder ve gıda sindirimine yanıt olarak glukoz ve lipit metabolizmasını düzenler. Dengenin sağlanmasında SSS özellikle de hipotalamustaki arkuat nükleus kilit bir rol oynar. Arkuat nükleusta fonksiyonel olarak antagonist etkili olan oreksijenik (iştah uyarıcı) nöropeptid Y (NPY) ve Agouti ile ilişkili peptit (AgRP) eksprese eden AgRP/NPY nöronları ve anoreksijenik (iştah bastırıcı) pro-opiomelanokortin (POMC) eksprese eden POMC nöronları olmak üzere iki farklı nöron tipi vardır. Hem POMC hem de AgRP/NPY nöronları, insülin ve leptin gibi periferik metabolik hormonlar için reseptörler eksprese eder.<sup>8</sup> Hipotalamusun enerji homeostazındaki rolü Şekil 1’de gösterilmiştir.



**Şekil 1. Enerji homeostazının hipotalamik kontrolü. Jais ve ark (2017)'den alınmıştır.**

Bu dengenin enerji artışı lehine bozulması durumunda enerji, adipoz dokuda yağ olarak depolanır. Adipozite, toplu olarak metabolik sendrom olarak adlandırılan

duruma yol açan fonksiyonel değişikliklerin eşzamanlı gelişimiyle sonuçlanır. Yağdaki artış, preadipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasındaki bir artıştan veya mevcut adipositlerin ortalama hücre boyutundaki bir artıştan kaynaklanabilir. Yağ dokusu leptin, adiponektin, adipoz, resistin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL-1 $\beta$ , IL-6), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) gibi adipokin ve sitokinleri salgılayan endokrin bir organ olarak görev yapmaktadır. Adipositokinler enerji homeostazı, iştah, glukoz ve lipid metabolizması, insülin duyarlılığı, anjiyogenez, bağışıklık ve inflamasyonun sürdürülmesinde görev alır. Adipoz dokudan kaynaklanan sistemik inflamasyon, leptin, rezistin ve adiponektin dahil olmak üzere adipokin düzeylerini önemli ölçüde değiştirir.<sup>6</sup>

Enerji homeostazında bozulma olması halinde obezite, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NASH) gibi patolojiler karşımıza çıkar

### **2.2.1 Ghrelin**

Ghrelin, ilk defa 1999 yılında tespit edilen büyüme hormonu sekreatagog reseptörü (GHS-R) için bir ligand olan 28 amino asitli bir peptittir. Ghrelin geni, kromozom 3p üzerindedir ve salgı proteinlerine özgü bir sinyal peptidine sahip olan bir pre-propeptitle çevrilir.<sup>9</sup> Ghrelin vücutta açillenmiş ve açillenmemiş ghrelin olmak üzere iki şekilde bulunur. Ghrelin O-açıl-transferazın (GOAT), yağ asitlerinden bir açıl grubunu ghrelinin serin-3 bölgesine aktarır ve böylece aktif hale gelmesini sağlar.<sup>49</sup>

Büyüme hormonu (GH), insülin etkisini antagonize ederek glukoz toleransını bozar. Ayrıca lipolizde önemli bir rolü vardır. GH salgısı GH salgılayan hormon (GHRH) tarafından kontrol edilir. Ghrelinin reseptörü olan GHS-R, GHRH reseptöründen farklıdır. Ghrelin reseptörleri GHS-R 1a ve GHS-R 1b olarak ayrılır ve hipofiz, bağırsak, böbrek, tiroid bezi, akciğeri kalp, pankreas, overler, testis ve adipoz dokuda bulunur. Bu kadar geniş dağılımı bize ghrelinin geniş fizyolojik etkisini de gösterir.<sup>49</sup>

Ghrelinin esas üretim yeri mide mukozasındaki dağılmış olarak bulunan P/D1 hücreleridir. Ghrelin mideden dolaşıma salındıktan sonra dolaşımdaki açıl-ghrelin plazma esterazları tarafından de-açile edilerek reseptörü tarafından yakalanır. Sonrasında proteazlarca parçalanır ve idrarla atılır.

Kronik olarak yüksek kalorili diyet alımı, uzun süreli yağlı gıdalarla beslenme, aşırı kilo ghrelinin mideden sentezini ve salınımını baskılar. Glikoz ve amino asitler, lipitlere göre daha hızlı ve daha fazla miktarda ghrelin salınımı baskılar. Gıdaların ghrelin baskılama mekanizması gastrointestinal sistemden salınan hormonlar (insülin, glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1), peptit YY (PYY) ve yemekten sonra üretilen kolesistokinin) olarak görülmektedir. Glukozun ghrelin salımı üzerindeki inhibitör etkisine insülin üzerindeki uyarıcı etkisi aracılık etmektedir. Leptinin ise hem gastrik ghrelin sekresyonunu hem de beslenme stimülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. GH da negatif feedback ile üretimini baskılar. (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1) IGF-1 ise GH sekresyonunu inhibe ederek doğrudan ve dolaylı yolla ghrelin sekresyonunu baskılar.<sup>50</sup>

Ghrelin seviyesi; diyet içeriği, aralığı ve miktarı, egzersiz, uyku ve ısı maruziyeti gibi pek çok çevresel faktörden etkilenir.<sup>51</sup>

Ghrelin, büyüme hormonu salgılanmasını güçlü bir şekilde uyarır enerji homeostazını düzenlemek için beslenmeyi ve kilo alımını artırır. Ghrelinin diğer etkileri arasında mide boşalması ve motilitesinin uyarılması, uykunun düzenlenmesi, tat duyusunun artması, glikoz ve yağ metabolizmasının düzenlenmesi, kas atrofisine karşı koruma ve gelişmiş kardiyovasküler fonksiyon yer alır.<sup>50</sup>

Ghrelin, kısa süreli iştah düzenlenmesi ile birlikte uzun süreli vücut ağırlığının düzenlenmesinde de rol oynar. Ghrelinin dolaşımında öğün öncesi arttığı ve öğün sonrası düştüğü gösterilmiştir. Ghrelin, NPY, AgRP ve oreksin eksprese eden hipotalamik oreksijenik nöronların uyarılması yoluyla gıda alımını artırarak vücut ağırlığının artmasına sebep olur. Kronik ghrelin uygulamasının kilo alımı ve yağ kütlesinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Prader-Wili sendromu olan kişilerde açılmemiş ghrelin eksikliği artmış obezite ile ilişkilendirilmiştir ve açılmemiş ghrelin analogu verildiğinde tokluk glikoz seviyesinin iyileştiği ve bel çevresi ve yağ kütlesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu bulguların hepsi ghrelinin ne kadar güçlü bir oreksijen olduğunu göstermektedir.<sup>52</sup>

Adipogenez sırasında ghrelin geni ekspresyonu artar. Ghrelin, yağ depolanmasındaki mekanizmalara ve direkt adipositlere etki ederek lipid birikimini uyarır. Ayrıca doğrudan antilipolitik bir etkiye de sahiptir. Adipogenezi arttırmanın

yanında yağ dokusunda TNF- $\alpha$  tarafından indüklenen kaspazların ve apoptozun aktivasyonunu inhibe ederek anti inflamatuvar etki de gösterir.<sup>52</sup>

GH kemik oluşumunu desteklediği için ghrelinin kemik metabolizması üzerine etkili olması beklenmektedir. Osteoblastların GHS-R1a ekspresse ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda ghrelin osteoblast hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu uyarır.<sup>53</sup> Ghrelin kardiyomiyositlerde bulunur. Miyokard enfarktüsüne (MI) eşlik eden artmış kardiyak sempatik aktivitenin engellenmesi için vagal sinirler üzerine etki ettiği ve MI prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca MI sonrası iyileşme evresinde de epinefrin ve norepinefrini azaltarak aşırı sempatik aktivasyonu önler ve böylece kardiyak işlevi iyileştirir. Sempatik aktiviteyi azaltmanın yanı sıra ghrelinin MI sonrası anjiyogenezi indüklediği ve oksidatif stresi de azalttığı gösterilmiştir.<sup>54</sup>

Sıçanlar üzerine yapılan bir in vivo çalışmada ghrelin enjeksiyonunun TRH, TSH, T3, T4 hormonları üzerinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.<sup>55</sup> İnsanlarda yapılan çalışmalarda da TSH üzerine inhibitör etkisi olduğu doğrulanmıştır. Bununla birlikte hipotiroidli hastalarda ghrelin seviyelerinin yükseldiği ötiroidi sağlandıktan sonra normalize olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Subklinik hipotiroidili hastalarda yapılan bir çalışmada ise subklinik hipotiroidi ve tedavi verildikten sonra ötiroidi sağlanan grup arasında ghrelin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.<sup>56</sup>

### **2.2.2 Leptin**

Leptin, 1994 yılında ob geninden ekspresse edilen obez farelerde tanımlanan 167 amino asitten oluşan bir hormondur. Leptin iştah, vücut ağırlığı, üreme, fetal büyüme, anjiyogenez ve lipolizde rol oynar.<sup>57</sup>

Leptin esas olarak beyaz adipoz dokudan üretilir. Dolaşımdaki leptin seviyeleri yağ dokusu miktarı ile koreledir. Leptin seviyesi sirkadiyen ritim ile dalgalanmalar gösterir ve beslenme durumu ile değişiklik gösterir. Çalışmalarda leptinin açlık veya enerji kısıtlaması altında azaldığı, yeniden beslenme sırasında arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte inflamatuvar sitokinler, glukokortikoidler, insülin de leptin salgılanmasını düzenler. Leptinin beyaz adipoz doku dışında kahverengi adipoz doku, plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz ve meme tarafından salgılandığı gösterilmiştir.<sup>58</sup>



Leptin reseptörü sitokin reseptör ailesinin bir üyesi sayılmaktadır ve zaten leptin IL-6 ve IL-11 ile yapısal olarak oldukça benzerdir. Leptin reseptörlerinden uzun formda olanlar (OB-Rb) enerji homeostazında görev alırlar ve hipotalamusun arkuat, lateralventromediyal, dorsomedial nükleuslarında bulunurlar. Kısa formdaki reseptörleri ise leptinin kan beyin bariyerinden (KBB) geçişinde görev alırlar. Leptin reseptörleri vücutta yaygın olarak bulunur ve altı adet reseptör izoformu vardır.<sup>58</sup>

Yükselmiş leptin seviyeleri ve leptin direnci olması obeziteyi indükler. Obezite dışında hipertansiyon ve insülin direnci ile de ilişkisi gösterilmiştir. Leptin inflamatuvar reaksiyonları, oksidatif stresi, aterogenezi ve trombozu tetikler. Sonuç olarak endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik plaklar meydana gelir. Yükselmiş leptin seviyeleri artmış kardiyak ölüm, akut koroner sendrom, serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyon riski ile ilişkilidir.<sup>59</sup>

Leptin veya leptin reseptörü eksikliği olan farelerde hiperglisemi hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı gözlenmiştir. Bununla birlikte farelerin beynine leptin infüzyonu verildiğinde hipergliseminin düzeldiği gösterilmiştir.<sup>60</sup> Leptin kan glukoz homeostazisini özellikle santral sinir sistemi ile sağlar. SSS'nde hipotalamusun arkuat çekirdeği leptinin etki gösterdiği en önemli bölgedir.<sup>59</sup> Leptin hipotalamusun arkuat çekirdeğine etki ederek, oreksijenik NPY ve AgRP nöro-peptid gen ekspresyonunu azaltır ve anoreksijenik POMC ve CART gen ekspresyonunu destekler. Leptin anoreksijenik etkisi ile enerji alımını baskılamaya ve vücut ağırlığını azaltmaya yardımcı olur. Yapılan bir çalışmada arkuat çekirdekdeki hedeflenen nöronlardaki leptin reseptörlerinin silinmesinin beklenildiği kadar ciddi seviyede hiperfaji ve şiddetli obezite yerine hafif obeziteye sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>60</sup> Bu da leptinin anoreksijen etkisini sadece arkuat çekirdek üzerinde olmadığını kanıtlar.

İn vitro olarak leptinin yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan Asetil CoA karboksilazın ve yağ asidi sentetazın ekspresyonunu inhibe etmektedir. Leptin aynı zamanda kahverengi adipoz dokuda lipoprotein lipazın ekspresyonunu arttırmaktadır. Ancak beyaz adipoz dokuda arttırmamaktadır.<sup>61</sup>

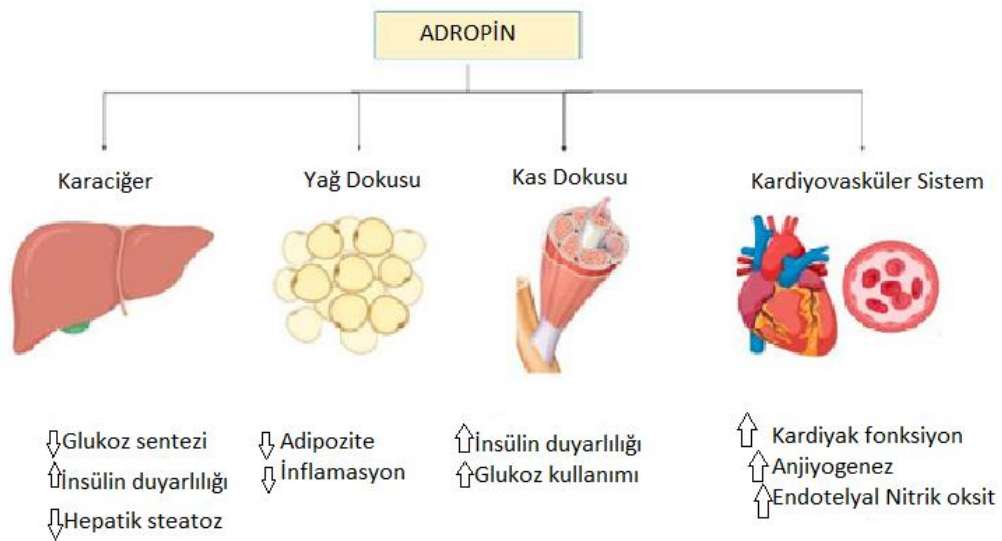
Leptin östrojen ve IGF-1 düzeylerini artırır, kortizol seviyesini ise azaltır. Bu da kemik yoğunluğu üzerine pozitif etki göstermesini sağlar.<sup>62</sup>

Leptin doğrudan paraventriküler çekirdekte TRH gen ekspresyonunu destekler ve sonuçta TSH salınımı uyarır. Leptin ayrıca dokuya özgü deiyonidazlar tarafından

T4'ten T3'e dönüşümü artırır. 11 obez premenopozal kadında yapılan prospektif bir çalışmada tiroid fonksiyonu diyetle kilo kaybı öncesi ve sonrası değerlendirildi.<sup>63</sup> Başlangıçta serum TSH seviyeleri kontrol grubundan daha yüksekti. Serum TSH'taki düşüş serum leptindeki düşüşle korele olarak bulunmuştur. 258 ötiroid morbid obez hastayı içeren bir çalışmada kilo kaybı ile TSH arasında ilişki bulunamamışken T3 seviyeleri azalmış ve T4 seviyeleri artmıştır.<sup>64</sup> Başka bir prospektif çalışmada 24 obez birey hipokalorik diyet almış yanında da leptin ve plasebo almışlardır. Plasebo ve leptin tedavisi karşılaştırıldığında tiroid fonksiyonları arasında farklılık saptanmadı.<sup>65</sup>

### 2.2.3 Adropin

Adropin ilk defa 2008 yılında enerji homeostazı ile ilişkili gen (ENHO) tarafından kodlanan özellikle karaciğer ve beyinde ekspresse edilen bir peptit olarak tanımlanmıştır. ENHO 9p13.3 kromozomunda lokalizedir. Adropin 76 amino asitten meydana gelir. Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde hızlı bir şekilde salgılanırken, açlıkta kontrollere göre ekspresyonu azalmıştır. Bununla birlikte diyetle ya da genetik olarak indüklenmiş obezitede azalmıştır. Diyetle indüklenen obez farelere sistematik adropin tedavisi verildiğinde hepatosteatoz ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmadan anlaşıldığı üzere adropin enerji homeostazisinde, lipid metabolizmasında ve insülin duyarlılığında önemli rol oynar.<sup>12</sup> Adropinin etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil-2: Adropinin farklı vücut dokularındaki fonksiyonunun grafiksel gösterimi, Ali ve ark 'larının (2022)'den alınmıştır.

Kumar ve ark.' ları, serum adropin seviyesinin diyetdeki yağ içeriği ile yükseldiği gösterilmiştir.<sup>66</sup> Ek olarak adropin obezite ile ilişkili hiperinsülinemi ve hepatosteatozda lipit ve glukoz metabolizmasını düzenler. Bu çalışmada adropin azalmış lipojenez ile belirgin olarak korele bulunmuştur. Roux-en Y gastrik bypass cerrahisi yapılan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası adropin seviyeleri kıyaslandığında cerrahi sonrası adropin seviyelerinin belirgin yükseldiği gösterilmiştir.<sup>67</sup> Streptozosinin indüklediği diyabetli ratlarda yapılan bir çalışmada diyabetli ratların, kontrol grubuna göre daha fazla adropin salgıladığı gösterilmiştir.<sup>68</sup> Normal renal fonksiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada da tip 2 DM'li bireylerde serum adropin seviyelerinin sağlıklı bireylere göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır.<sup>13</sup> Gestasyonel diyabetes mellituslu (GDM) kadınlar ile sağlıklı gebeler kıyaslandığında da GDM'li kadınların daha düşük adropin seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>70</sup> Benzer olarak yapılan bir çalışmada PCOS'lu kadınlarda kontrol bireylere oranla daha düşük adropin seviyesi saptanmıştır ve insülin seviyesi, HOMA-IR seviyesi ile adropin seviyesi arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir.<sup>69</sup>

Adropinin, endotel üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ateroskleroz inhibisyonunda rol alır ve vasküler endotelial growth faktör reseptör-2 yoluyla nitrik oksit sentaz ekspresyonunu artırır. Nitrik oksit endotelial homeostazında oldukça etkilidir. Güçlü bir vazodilatördür, monositlerin ve lökositlerin endotele yapışmasını, trombosit agregasyonunu, lipoprotein oksidasyonunu ve düz kas hücresi proliferasyonunu engeller. Adropin de NO sentezini artırarak, koroner arter hastalığında engelleyici rol oynamış olur. Yine endotel disfonksiyonlu Kardiyak Sendrom X'li hastalarda adropin seviyesi kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır. Adropin, koroner aterosklerozun anjiyografik şiddeti ile de ters ilişkilidir. Bununla birlikte, plazma adropin seviyeleri bu sonuçların aksine VKİ ve kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile pozitif korelasyon göstermiştir.<sup>70</sup>

EHNO karbonhidrat ve lipit metabolizması ile ilişkilidir ve EHNO mRNA, karaciğer X Reseptör alpha (LXRa) tarafından regüle edilir. Bu reseptör kolesterol ve TG metabolizması ile ilişkilidir. LXRa agonistlerinin kültür hücrelerinde EHNO mRNA ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir.<sup>12</sup> Bu nedenle, LXRa'nın uyarılması, hepatic ENHO ekspresyonunu ve dolayısıyla adropin sentezini baskılar. Fruktöz,

insanlarda plazma adropin konsantrasyonlarını artırırken, glikoz tüketimi azalır. Glikoz karaciğerden geçerken ihtiyaç varken oksitlenir ya da glukojene dönüştürülür. Buna karşılık fruktoz karaciğer tarafından daha kolay yağ asitlerine dönüştürülür ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) olarak dağıtılır. Yüksek fruktoz alımı metabolik hastalık riskini artırır. EHNO'nun hepatik ekspresyonu ve karaciğer tarafından adropin salgılanmasının periferik lipid homeostazında rol oynadığı düşünülmektedir. Yine de bu konuyu açıklayacak yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda serum adropin seviyeleri TG seviyeleri ile ters orantılı gösterilmiştir.<sup>71</sup> Başka bir çalışmada da Butler ve ark.'ları adropin seviyeleri ile TG, LDL-K ve Apo B arasında negatif bir korelasyon bulmuştur.<sup>67</sup> Hemodiyaliz hastalarında adropin ile TG, arasında negatif, HDL-K arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.<sup>72</sup>

#### **2.2.4. Preptin ve IGF-II**

IGF yolu, iki aktive edici ligand (IGF-I, IGF-II) iki hücre yüzey reseptörü (IGF-IR, IGF-IIR) altı adet bağlayıcı protein (IGFBP) içerir. IGF-I'in birçok dokunun gelişimi ve büyümesi üzerine etkilidir. Yolu, birçok sitokin, büyüme faktörü ve hormonla etkileşmektedir.<sup>73</sup> GH- IGF-I aksı insan büyümesinde oldukça önemli bir role sahiptir. GH, anterior hipofiz bezinden pulsatil olarak salınır ve Growth Hormon Salgılatıcı Hormon (GHRH) ve somatostatin tarafından kontrol edilir. GH kas, kıkırdak ve kemik gibi pek çok dokuda IGF-I aracılığı ile etki gösterir. Karaciğer IGF-I havuzunun esas havuzudur. IGF-I, GH ve GHRH salınımını inhibe eder.

IGF-I' in aksine, IGF-II' nin sentezi GH' nin etkisi ile doğrudan kontrol edilmez. IGF-II'nin esas dominant salındığı yer karaciğerdir. IGF-II' nin, yapısal ve işlevsel olarak IGF-I ve pro-insülin ile ilişkili olan önemli bir fetal büyüme faktörü olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Postnatal IGF-I büyüme ve apoptoz inhibisyonunda IGF-II'nin önüne geçer ancak dolaşımda IGF-II üç kat daha fazla bulunur. İn vitro şartlarda IGF-II'nin işlevini göstermesinde IGF-I reseptörü ve insülin reseptörü rol oynamıştır. IGF-II ayrıca onkogen kaynaklı tümörögenез veya Beckwith-Wiedemann sendromu gibi aşırı büyüme sendromları için ikinci bir sinyal görevi görür.<sup>74</sup> IGF-II'nin aşırı salgılandığı bir diğer tablo da adacık dışı tümör hipoglisemidir (NICTH). NICTH, malignitenin nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. Bu tip hipogliseminin en yaygın nedeni, tam olarak işlenmemiş IGF-II'nin tümöral aşırı üretimidir, bu da insülin

reseptörlerinin uyarılmasına ve glikoz kullanımının artmasına neden olur. NICTH, mezenkimal tümörler, fibromlar, karsinoid, miyelomlar, lenfomalar, hepatoselüler ve kolorektal karsinomlu hastalarda daha sık görülür. IGF'ler dolaşımında IGF bağlayıcı proteinlere (IGFBP) bağlı olarak bulunur. IGFBP'lerin, IGF üzerindeki başlıca inhibitör etkilerinin dışında IGF'den bağımsız biyolojik aktiviteleri de bulunur. IGF'lerin biyolojik etkilerini gösterebilmeleri için, IGFBP parçalayıcı proteazlar tarafından yüksek afiniteli IGFBP'lerden serbest bırakılmaları gerekir.<sup>74</sup>

IGF-II ekspresyonu vücut ağırlığı ve yağlanma ile güçlü bir ilişki içindedir. Ancak doğum sonrası fizyolojik etkileri çok net olarak bilinmemektedir. Bunun sebebi fare modellerinde postnatal olarak eksprese edilememesidir. Buna rağmen insanlarda son derece yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur. IGF-II gen metilasyonunun seviyesi doğum ağırlığı ile ilişkilidir.<sup>75</sup> Ayrıca dolaşımdaki IGF-II seviyelerinin düşüklüğünün daha yüksek obezite ile ilişkilendirilmesinden dolayı gelecekteki kilo alımı için bir gösterge olabileceği belirtilmiştir.<sup>76</sup>

IGF'ler tiroidi ve ürettiği hormonları da etkiler. Ayrıca tiroid hormonları ve TSH, GH ve IGF-I' in hedef dokular üzerindeki biyolojik işlevlerini etkileyebilir. Bu iki yönlü etkileşimin sonuçları, birçok metabolik ve immünolojik süreç üzerinde geniş kapsamlı olabilir. Spesifik olarak, IGF-I tiroid bezinin normal işlevini, hacmini ve hormon sentezini destekler. Bu etkilerin bazıları, TSH'ın eylemlerine duyarlılığın artırılması yoluyla aracılık edilirken, diğerleri hipofiz fonksiyonundan bağımsız olabilir.<sup>73</sup>

Pankreas  $\beta$  hücreleri tarafından IGF-II'nin tam olarak işlenmemiş öncül yapısı pro-IGF-II'nin E alanından 34 aminoasitli preptin salgılanmaktadır. Preptin; Protein Kinaz C/ Fosfolipaz C (PKC/PLC) yolunun, Manno 6 Fosfat Reseptör (M6P) /IGF-IIIR aracılı uyarımı ile insülin sekresyonunda rol oynar. Ek olarak osteoblastların proliferasyonunu, farklılaşmasını ve hayatta kalmalarını indükler. Preptinin glukoz homeostazındaki olası rolü insanlarda da araştırılmıştır. Preptin seviyeleri, gestasyonel diyabetes mellitus, polikistik over sendromu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabetes mellitus, diyabetik nefropati, obezite ve obezite gibi metabolik bozuklukları olan hastalarda yükselmiştir. Serumdaki preptin konsantrasyonu ile insülin, glukoz, HbA1c seviyeleri ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur.<sup>16</sup>

### 2.2.5. Asprosin

Romere ve ark.'ları 2016 yılında neonatal progeroid sendromlu (NPS) hastaların üzerinde yapılan bir çalışmada glikoz homeostazını düzenleyen, profibrillinin C-terminal bölünme ürünü olan asprosin keşfettiler. Neonatal progeroidli hastalarda FBN1'de mutasyon bulunmaktadır ve asprosin 15q21.1 kromozomunda yer alan FBN1 geninin iki ekzonu tarafından kodlanır. NPS hastaları önemli ölçüde düşük insülin seviyelerine rağmen öglisemiye koruyabilmiştir. Aynı zamanda beslenmeleri az ve oldukça zayıf hastalardır. Tüm bunlar asprosinin karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerindeki olası etkilerini göstermektedir.<sup>17</sup>

FBN1 mRNA profili incelendiğinde yağ dokusunun en yüksek FBN1 mRNA ekspresyonu gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte FBN1 mRNA akciğer, kalp vb. de dahil olmak üzere çeşitli dokulara yüksek oranda bulunmuştur. Yağ dokusu genetik olarak ablasyona uğramış farelerde 2 kat daha az asprosin düzeyi olduğu saptanmıştır. Kültür ortamlarında da adipoz dokuda asprosin biriktiği gösterilmiştir. Tüm bunlardan yola çıkılarak asprosinin adipoz dokudan üretilip salgılandığı düşünülmektedir. Ancak diğer dokulardan eksprese edilip edilmediği net değildir.

Asprosin salgılandıktan sonra dolaşıma verilir, perifer dokularda ve santral sinir sistemi üzerinde etki gösterir. Etkileri hayvan çalışmaları ile araştırılmıştır. Romere ve ark.'ları asprosin tanımladıklarında, farelerde açlık plazma glukozunda ve insülinde artışa sebep olduğunu göstermiştir. Bu artışın karaciğerin glikojenden dolayı asprosinin etki yerlerinden biri olduğunu gösterir. Hepatositten glikoz salınımını, G protein-cAMP-PKA yolağını kullanarak yaptığını göstermişlerdir. Glukagon ve katekolaminler de aynı hücre içi sinyalleme kullanırlar da asprosinin glukagon, katekolaminler ve glukokortikoidler üzerinden etki göstermeden bu fonksiyonlarını gösterir ve farklı bir hücre yüzeyi reseptörü kullanır. İnsülin ise hepatosit protein kinaz A (PKA) aktivasyonunu baskılayarak glikoz salınımını inhibe eder.<sup>17</sup> Asprosin, olfaktör reseptör OLFR734 ile hepatik glukoz üretimini modüle eder. Olfr734'den yoksun farelerde cAMP seviyeleri ve hepatik glukoz üretimi azalmıştır.<sup>77</sup>

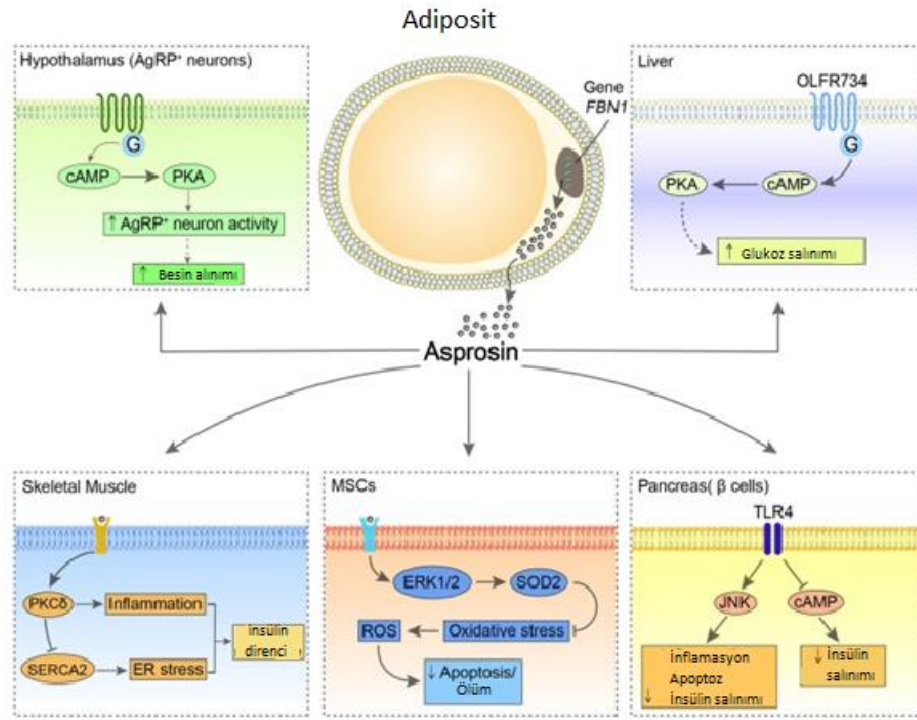
12 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde normal diyet alan farelere göre, beyaz yağ dokusundan asprosin ekspresyonunun belirgin azaldığı gösterilmiştir. Asprosinin aşırı salgılandığında ısı üretiminin azaldığı, yağ dokusunun

kahverengileşmesinin azaldığı, adipojenik genlerin ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir. Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) oksidanlara karşı hücrel direncin düzenleyicisidir ve soğuk maruziyetinde aktive olur ancak asprosinin aşırı salgılanması durumunda bu aktivasyonun baskılandığı gösterilmiştir. Adiposit kültürlerinde adenovirüs ile asprosin aşırı salgılanması sağlandığında, adipoz dokunun kahverengileşmesinin baskılandığı, lipid depolanmasının arttığı gösterilmiştir. Nrf2 agonisti oltiprazın bu etkileri geri döndürdüğü gösterilmiştir. Bu asprosinin adipoz doku kahverengileşmesini baskılamasını ve lipid depolanmasını arttırmasını Nrf2 ilişkili bir mekanizma ile yaptığını göstermektedir.<sup>78</sup>

Endoplazmik retikulum (ER) stresinin çeşitli inflamatuvar sinyal yollarına katıldığı böylece insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir. Asprosinin insülin direncine sebep olduğu saptandıktan sonra Jung ve ark.'ları asprosinin ER stresi üzerindeki rolünü araştırmışlardır. Farelere asprosin verildiğinde; inositol gerektiren enzim 1 (IRE-1), ökaryotik başlatma faktörü 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) ve CHOP gibi ER stres belirteçlerinin yükseldiği gösterilmiştir. Asprosin bu etkisini PKC $\delta$ /SERCA2 aracılığı ile gerçekleştirir. İnsülin direncinde önemli bir risk faktörü olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin, iskelet kaslarında asprosinde etkilenmediği gösterilmiştir.<sup>79</sup> Pankreas beta hücrelerinde ise ROS üretimini ve proinflamatuvar sitokinleri artırmak için TLR4/JNK aracılı yol aracılığıyla Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanır ve beta hücrelerinin inflamasyonuna ve apoptozuna sebep olur.<sup>78</sup> Kalpte ise farklı olarak ROS ve malondialdehit (MDA) seviyelerini azaltarak miyositleri apoptozdan koruyabildiği gösterilmiştir. Ancak önemli bir oksidan olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> asprosinin koruyucu etkisinin engelleyebileceği belirtilmiştir.<sup>80</sup>

Beyin omurilik sıvısında (BOS) asprosin konsantrasyonlarının plazmadakinden 4-5 kat daha düşük konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. Plazma asprosinini gibi BOS insülini de aç kalma ile indüklenmiştir. Asprosin hipotalamusun arkuat çekirdeğinde yer alan oreksijenik AgRP + nöronlarını cAMP'ye bağlı yol ile doğrudan aktive eder ve anoreksijenik POMC nöronlarını GABA'ya bağlı olarak inhibe eder. Ghrelin AgRP + nöronları üzerindeki etkisini göstermek için asprosin reseptörlerine ihtiyaç duyar, asprosin fonksiyon kaybının gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerindeki etkisi için de leptin reseptörü elzem değildir.<sup>19</sup>

Asprosin tanımlandığında hepatic glukoz salınımını arttırdığı ve insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiş. Oreksijenik etkileri ve lipojenez üzerine etkileri de göz önüne alındığında metabolik hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu yüzden metabolik hastalıklarla ilgili araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ile metabolik hastalıkların tanısında önceden saptanabilmesinde asprosinin kullanılabilirliği ve hatta tedavide hedeflenebilecek bir adipokin olabileceği düşünülmektedir. Asprosinin kullandığı yollar ve etki mekanizmaları Şekil 3'te incelenmiştir.



Şekil 3: Asprosinin Santral Sinir Sistemi ve periferal organlar üzerindeki olası etkileri, Yuan ve ark'ları (2020)'den alınmıştır.

2018 yılında Wang ve ark.'ları diyabetik, insülin direnci olan ve sağlıklı bireylerin asprosin konsantrasyonlarını kıyaslamışlardır. Diyabetik hastalarda ve insülin direnci olan kişilerde sağlıklı gruba göre asprosin seviyelerinin belirgin yüksek olduğunu saptadılar. İlginç bir şekilde insülin direnci olan bireylerin diyabetli bireylere oranla daha yüksek asprosin seviyesi gösterdiğini ifade etmişlerdir. Plazma asprosin



seviyesinin bel çevresi, açlık plazma glukozu, yükleme sonrası plazma glukozu, HBA1C, TG ve insülin direnci ile pozitif korelasyon pankreas  $\beta$  hücre fonksiyonu (HOMA-  $\beta$ ) ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.<sup>20</sup> PCOS'lu kadınlarda ve Tip 2 diyabetli kadınlarda asprosin seviyelerine bakıldığında, sağlıklı gruba kıyasla PCOS ve tip 2 DM'li hastaların daha yüksek asprosin seviyesi gösterdiği saptandı. Bu çalışmada da glukozun metabolik faktörleri olan açlık kan şekeri, HBA1c, HOMA-IR ile asprosin arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Aynı zamanda TK, TG ve LDL-K ile de pozitif korelasyon gösterilmiştir. Gruplara bakıldığında obez bireylerin normal kilolu bireylere göre daha fazla asprosin salgıladığı gösterilmiştir.<sup>81</sup> Asprosinin tip 1 DM ve tip 2 DM'de insülin direnci ile ilişkili olarak yüksek olduğu ve diğer çalışmalarda olduğu gibi lipit profili ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Hipoglisemide insülin direnci bulguları gösteren tip 1 DM'li hastalarda beklenildiği şekilde asprosin yanıtı görülmemiştir. Katekolaminler ise beklenildiği şekilde yükselmiştir. Buradan da asprosin salınımı ve katekolaminlerin aynı sistemler tarafından düzenlenmediği anlaşılmaktadır. Ayrıca bu hastalarda beklenildiği gibi asprosin yanıtı göstermeyen hastalarda nonalkolik hepatosteatoz (NASH) başlangıcı saptanmıştır.<sup>81</sup>

Gestasyonel Diyabet (GDM), preeklampsi, ciddi preeklampsi, makroskopik fetus ve intrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetuslu gebelerde yapılan çalışmada kort kanında asprosin seviyelerinin GDM, preeklampsi, makroskopik fetusu olanlarda, daha fazla asprosin seviyesi olduğu gösterilmiştir. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan fetuslu gebelerde ise kontrol grubuna göre daha düşük asprosin seviyesi saptanmıştır. Asprosinin, GDM'li kadınların bebeklerinin yüksek ağırlığa sahip olmasına sebep olduğu düşünülmüştür. Asprosinin hepatik glukoz salınımı arttırarak insülin salınımı arttırır. İnsülinin de hücre çoğalması, doku gelişimi üzerine etkileri ile vücut ağırlığı artar. Benzer şekilde asprosinin eksikliği hepatik glukoz salınımını azaltır ve insülin salınımı da azalmış olur ve sonucunda intrauterin büyüme kısıtlılığı gelişebilir.<sup>82</sup>

Diyabetin komplikasyonları ile asprosin ilişkisi incelenmiştir ve diyabetik retinopatili (DRP) hastalarda DRP'si olmayanlara asprosin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatisi olanlarda, dolaşımdaki asprosin, diyabetik nefropatisi olmayan bireylerden daha yüksektir. Ayrıca, makroalbuminüri ve mikroalbuminüri olan hastalarda önemli ölçüde yüksek asprosin düzeyi vardır. Yine

diyabet ve periferik arter hastalığı (PAH) olan hastaların kontrol grubuna göre ve PAH olmayan diyabet hastalarına göre daha yüksek asprosin seviyeleri gösterdiği saptanmıştır.<sup>83-85</sup> Diyabet beta hücre fonksiyon bozukluğu ve sonucunda insülin eksikliği ve dokularda insülin direnci ile karşımıza çıkar. Diyabetik bireylerde hiperglisemi ve hipergliseminin oluşturduğu inflamasyona bağlı olarak patolojik bulgular vardır. Asprosin ve diyabet ile yapılan çalışmalarda tip 2 DM, tip 1 DM ve GDM gibi tüm alt tiplerinde asprosinin belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Hatta asprosin diyabetin komplikasyonlarında da yükselmiştir. Asprosin ve diyabet birlikte ele alındığında asprosinin diyabetin tedavisinde bir hedef olabileceği düşünülebilir.

Obeziteye sıklıkla hiperglisemi ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesi eşlik eder. Asprosin ve obezite üzerine yapılan son araştırmalara bakıldığında asprosinin obezitede çok önemli bir rolü olduğu görülmüştür. Asprosin oreksijenik bir molekül olduğu hipotalamusun arkuat çekirdeğinde oreksijenik nöronları uyardığı ve anoreksijenik nöronları baskıladığı bunları da ghrelin ve leptinden bağımsız olarak yaptığı gösterilmiştir. Asprosin düzeylerinin obez yetişkinlerde, çocuklarda ve farelerde patolojik yüksek olduğu saptanmıştır. Obez farelerde asprosine özgü antikor verildiğinde vücut ağırlığının ve gıda alınımının azaldığı gösterilmiştir.<sup>19,86,87</sup>

İskemik kalp hastalığı ölümün önde gelen sebeplerindendir. Erken tanı ve erken müdahale hayati öneme sahiptir. SYNTAX skoru (TAXUS ile PCI ve Kalp Cerrahisi Arasındaki SYNERji) koroner arter hastalığının anatomik ciddiyetini derecelendirmede kullanılan bir skorlama sistemidir. Acil servise başvuran stabil olmayan anjina pektorisli (UAP) hastaların anjiyografiden önce ve 24 saat sonra asprosin seviyeleri ölçüldüğünde syntax skoru ile asprosin seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Araştırmacılar asprosinin gelecekte UAP için terapötik kararlar için yol gösterici ya da UAP için bir biyobelirteç olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>88</sup> Ayrıca asprosin, kardiyovasküler hastalıklarda (KVH) koruyucu bir rol oynayabilir. Serum asprosin seviyeleri ile diyabetik kardiyomiyopati (DKMP) arasındaki ilişkiyi belirlemek için, fare kardiyomiyositlerinde yapılan bir in vitro çalışma, asprosinin, MDA ve ROS üretimini azaltarak yüksek glikoz koşulları altındaki kardiyomiyositleri apoptozdan önleyebileceğini bulmuştur. Bu, DKMP için bir koruma mekanizması olabilir.<sup>80</sup>

Asprosin gibi tiroid hormonları da enerji metabolizmasında görev almaktadır. İştah, glukoz, lipit metabolizmasında rolleri vardır. Tiroid hormon yetersizliklerinde obezite, metabolik sendrom ve dislipidemi gelişebilir. R.Moğulkoç ve ark.'ları ratlarda yaptıkları çalışmalarda asprosin seviyelerinin hipotiroidili ratlarda belirgin olarak düşük olduğunu göstermiştir. Hipotiroidi tedavi edildikten sonra ise asprosin seviyelerinin düzeldiğini göstermişlerdir. Hipertiroidili ratlarda ise asprosin seviyeleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Moğulkoçun çalışması dışında asprosin ve tiroid hormonu ilişkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır.<sup>22</sup>

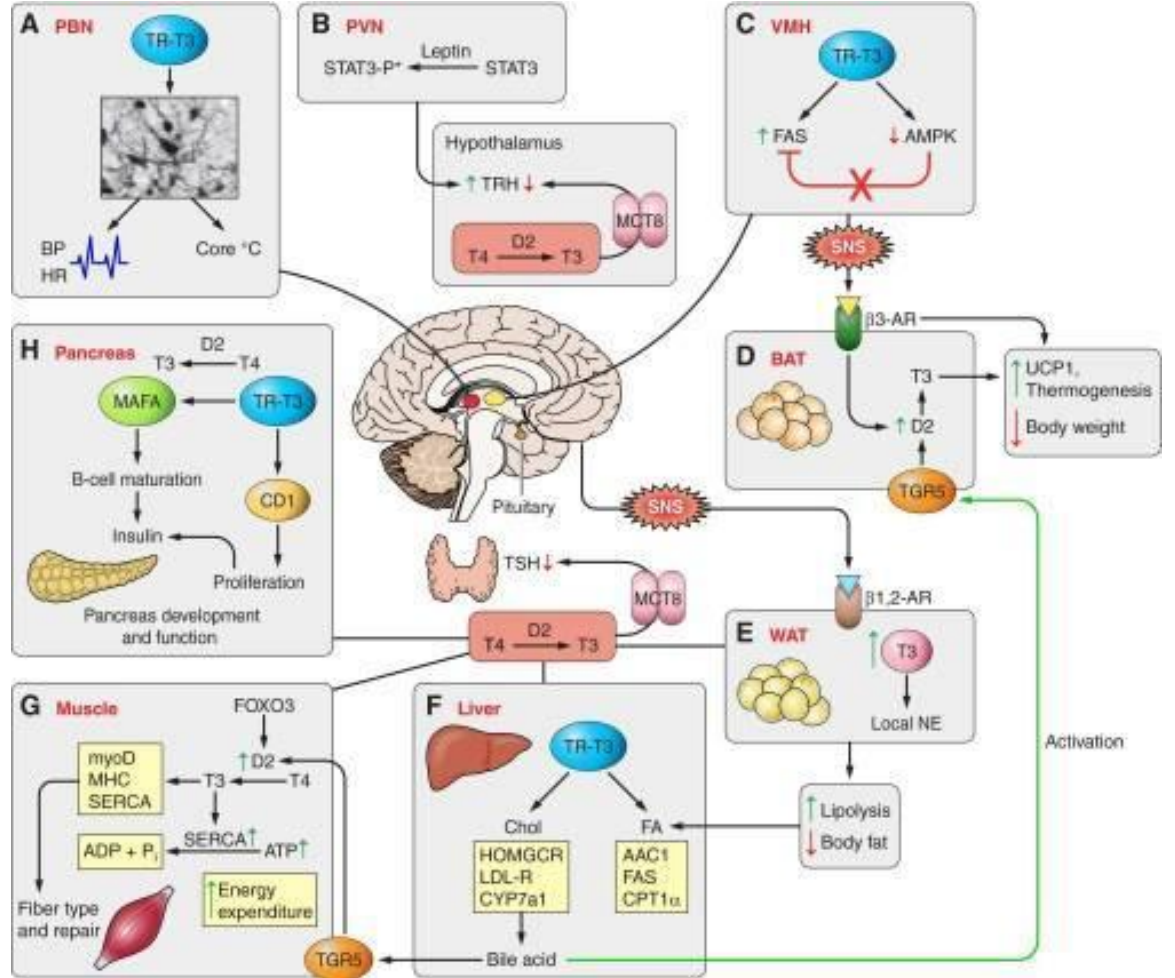
### **2.3 TİROİD HORMONLARININ ENERJİ HOMEOSTAZI ÜZERİNE ETKİSİ**

Tiroid hormonları normal büyüme, gelişme ve metabolik süreçleri düzenler. Tiroid hormonları, vücut ağırlığının düzenlenmesi ve enerji homeostazında rol oynar. Hipertiroidi de aşırı tiroid hormon sekresyonu artan metabolik hız, kilo kaybı ve düşük kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir. Hipotiroidi de ise terine bir durum söz konusudur ve metabolik hız azalır, kilo artışı olur, kolesterol seviyeleri artar.<sup>89</sup>

Tiroid hormon reseptörleri (THR), ligand bağımlı transkripsiyon faktörleri olup nükleer hormon reseptör ailesindedir.  $THR\alpha$  ve  $THR\beta$  olmak üzere iki adet THR geni bulunmaktadır. İkisi de pek çok dokudan eksprese edilir ancak  $THR\beta$  baskın olarak karaciğerden eksprese edilirken,  $THR\alpha$  kalp ve kemikten eksprese edilir.  $THR\beta$  gen mutasyonu olan farelerde hepatik steatozun daha fazla geliştiği gösterilmiştir. Bu THR eksikliğinde yağ asidi oksidasyonunun azalmasından ve hepatik TG içeriğinin artmasından kaynaklanır.  $THR\alpha$  gen mutasyonu olan farelerde ise lipogenez azalmış buna bağlı hepatik yağlanma da azalmıştır. Buradan tiroid hormonlarının lipogenezi de lipolizi de uyardığı anlaşılmaktadır ancak TH seviyeleri arttığında net etki yağ dokusunda azalmadır. Tiroid hormonları, kolesterol biyosentezini, taşınmasını, LDL reseptörleri yoluyla hepatik geri alımı ve kolesterolün karaciğerde safra asitlerine dönüşümünü stimüle ederek kolesterol seviyesini düzenler ve böylece bazal kolesterol seviyelerinin korunmasına yardımcı olur.<sup>90</sup> Ayrıca Apo A1 ve SRB1 gen ekspresyonu ile periferden kolesterol taşınmasına ve HDL-K artışına sebep olur.<sup>91</sup>

Tiroid hormonları bazal metabolizma hızının esas düzenleyicisidir. TH, metabolik olaylarda ATP üretimini arttırarak ve iyon gradyanlarını uyararak bazal metabolizma hızını arttırır. Tiroid hormonları termojenezin düzenlenmesinde de görev

alır. Kahverengi yağ dokusu termojenezin sağlandığı esas yerdir ve T3 hormonu ayırma proteini 1 (UCP1) aktivasyonu ile kahverengi yağ dokusundan termojenezin devamlılığını sağlar.<sup>92</sup> Tiroid hormonlarının metabolizmayı düzenleme mekanizmaları kullanılan yollar ile birlikte Şekil 4’te incelenmiştir.



Şekil 4: Tiroid hormonlarının metabolizmayı düzenleme mekanizmaları. Mullur ve ark'ları (2014)'ten alınmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Çalışmaya Mayıs 2021- Aralık 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran primer hipotiroidili hastalardan 64 aşikâr hipotiroidili ve 50 subklinik hipotiroidili kişi ve kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet uyumlu sağlıklı 58 kişi dahil edildi. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

Çalışmaya polikliniği' ne başvuran 18-80 yaş arası hastalarda yeni tanı hipotiroidili hasta grubu (enfeksiyon, subakut tiroidit, sekonder hipotiroidi, tersiyer hipotiroidi, tiroid kanseri ve malignite öyküsü olmayan hastalar) dahil edildi. Aşikâr hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalara rutinde verilmesi gereken tiroid hormon replasman tedavisi verildi ve 3. Ayda ötiroidi sağlandıktan sonra yeniden kontrole çağrıldılar. Çalışma grupları; 1-kontrol grubu, 2-aşikâr primer hipotiroidili grup, 3subklinik primer hipotiroidili grup 4-primer aşikâr hipotiroidli grup tedavi sonrası ve 5-subklinik primer hipotiroidili grup tedavi sonrası şeklinde beş grup olarak belirlendi. Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların demografik özellikleri, öykü ve muayene bulguları kaydedildi.

Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi III (NHANES-III) verilerine göre TSH üst sınırları 20-29 yaş arasında (97.5'uncu persantil) 3.5 mU/mL, 50-70 yaş arası 4.5 mU/mL, 80 yaş üzeri 7.5 mU/mL olarak alındı ve sT4 $\geq$ 0.9 ve  $\leq$ 1.6 ng/dL olarak kabul edildi. Serum TSH yüksekliğine T4 düşüklüğü eşlik ediyorsa aşikâr primer hipotiroidi, sadece TSH yüksekliği varsa subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. TSH, T3 ve T4 değerleri normal olan hastalar sağlıklı gruba alındı.

#### 3.2. ÖLÇÜMLERİN YAPILMASI VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların tansiyon, nabız, boy, kilo, VKİ, bel çevresi ölçümleri alındı. Boy ölçümü şapka ve ayakkabı olmadan standart boy cetveli ile yapıldı. Vücut ağırlığı (kg) standart baskülle ölçüldü. Ölçüm sırasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarları (palto, mont, ayakkabı gibi) çıkarıldı. Bel çevresi ölçümü; ayakta ekspiryum sonunda, iliak krest ile 12. kosta arasında, orta

noktadan yere paralel bir düzlemde cilt üzerinden bel çevresine sarılan bir mezura yardımıyla yapıldı.

Hastalardan rutin olarak istenen TSH, sT3, sT4, anti-tiroid peroksidaz, antitiroglobulin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, insülin, LDL-K, TG, TK, HDL-K, sedimentasyon, CRP, hemogram sonuçları geriye dönük olarak hastane bilgi yönetim sisteminden alındı. HOMA-IR indeksi [açlık plazma insülin X açlık kan şekeri (mg/dL) /405] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı ve HOMA-IR  $\geq 2.5$  üzerindeki değerler insülin direnci olarak değerlendirildi.<sup>93</sup>

Kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası, sabah 08.00-09.00 saatleri arasında alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylerden çalışma için en az 5 ml venöz tam kan serum ayırıcı tüpe (SST) alındı ve 4000 rpm'de, 15 dakika süreyle +4 °C'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ependorf tüplere ayrılan serum örnekleri hemen -80°C'de donduruldu. Çalışma gününe dek -80°C'de saklandı.

### **3.3. ASPROSİN, GHRELİN, LEPTİN, ADROPİN VE IGF-2 DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜLMESİ**

Çalışma günü oda sıcaklığına getirilen serumlardan ticari ELISA kitleri asprosin, ghrelin, leptin, adropin ve IGF-II düzeyleri antijen antikor reaksiyonuna dayalı sandviç immün ölçüm yöntemi ile Tıbbi Biyokimya araştırma Laboratuvarında analiz edildi.

Serum asprosin ölçümü için Wuhan USCN Business Co., Ltd., ELISA kit (Katalog No: L220428094, Çin) kullanıldı.

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi. 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara 1/20 dilüe edilen serum örnekleri eklendi ve 37 °C'de, 1 saat inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrası mikropate içindeki sıvılar döküldü
3. Her kuyuya ' Detection Reagent A' solüsyonu eklendi ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 3 kez yıkama yapıldı.

5. Her kuyucuğa ' Detection Reagent B' eklendi ve 37 °C'de, yarım saat inkübe edildi.

6. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı.

7. Kuyucuklara 'Substrate Solution' eklenip 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.

8. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.

9. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Elde edilen absorbans değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı. Serum örnekleri 1/20 dilüe edilmiş olduğu için sonuçlar 20 ile çarpıldı.

Serum asprosin düzeyleri 'ng/ml' olarak verildi.

Serum ghrelin ölçümü için Wuhan USCN Business Co., Ltd., ELİSA kit (Katalog No: L220428078, Çin) kullanıldı.

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikrotelate'in 5 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi. 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara 1/10 dilüe edilen serum örnekleri eklendi. Her kuyuya 'Detection Reagent A' solüsyonu eklendi. Plate dikkatlice sallandıktan sonra 37 °C'de, 1 saat inkübe edildi.

2.İnkübasyon sonrası sıvılar aspire edildi ve 3 kez yıkama yapıldı.

3. Her kuyucuğa ' Detection Reagent B' eklendi ve 37 °C'de, yarım saat inkübe edildi.

4. İnkübasyon sonrası sıvılar aspire edildi ve 5 kez yıkama yapıldı.

5. Kuyucuklara 'Substrate Solution' eklenip 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.

6. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.

7. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Elde edilen absorbans değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı. Serum örnekleri 1/10 dilüe edilmiş olduğu için sonuçlar 10 ile çarpıldı.

Serum ghrelin düzeyleri 'pg/ml' olarak verildi.

Serum leptin ölçümü için Wuhan USCN Business Co., Ltd., ELİSA kit (Katalog No: L220428065, Çin) kullanıldı.

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi. 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara 1/8 dilüe edilen serum örnekleri eklendi ve 37 °C'de, 1 saat inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrası mikropate içindeki sıvılar döküldü.
3. Her kuyuya ' Detection Reagent A' solüsyonu eklendi ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 3 kez yıkama yapıldı.
5. Her kuyucuğa ' Detection Reagent B' eklendi ve 37 °C'de, yarım saat inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı.
7. Kuyucuklara 'Substrate Solution' eklenip 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.
8. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.
9. 450 nm dalga boyunda absorban ölçümü yapıldı. Elde edilen absorban değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı. Serum örnekleri 1/8 dilüe edilmiş olduğu için sonuçlar 8 ile çarpıldı.

Serum leptin düzeyleri 'ng/ml' olarak verildi.

Serum adropin ölçümü için Wuhan USCN Business Co., Ltd., ELİSA kit (Katalog No: L220428092, Çin) kullanıldı.

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi. 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara 1/4 dilüe edilen serum örnekleri eklendi ve 37 °C'de, 1 saat inkübe edildi.



2. İnkübasyon sonrası mikropate içindeki sıvılar döküldü
3. Her kuyuya ' Detection Reagent A' solüsyonu eklendi ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4.İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 3 kez yıkama yapıldı.
5. Her kuyucuğa ' Detection Reagent B' eklendi ve 37 °C'de, yarım saat inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı.
7. Kuyucuklara 'Substrate Solution' eklenip 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.
8. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.
9. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçümü yapıldı. Elde edilen absorbans değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı. Serum örnekleri 1/4 dilüe edilmiş olduğu için sonuçlar 4 ile çarpıldı.  
Serum adropin düzeyleri 'pg/ml' olarak verildi.

Serum IGF-2 ölçümü için Wuhan USCN Business Co., Ltd., ELİSA kit (Katalog No: L220428105, Çin) kullanıldı.

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi. 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara 1/4 dilüe edilen serum örnekleri eklendi ve 37 °C'de, 1 saat inkübe edildi.

2. İnkübasyon sonrası mikropate içindeki sıvılar döküldü
3. Her kuyuya ' Detection Reagent A' solüsyonu eklendi ve 37 °C'de 1 saat inkübe edildi.
4. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 3 kez yıkama yapıldı.
5. Her kuyucuğa ' Detection Reagent B' eklendi ve 37 °C'de, yarım saat inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonrası sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı.

7. Kuyucuklara 'Substrate Solution' eklenip 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi.

Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.

8. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesiyle oluşan mavi renk sarıya dönüştü.

9. 450 nm dalga boyunda absorban ölçümü yapıldı. Elde edilen absorban değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre konsantrasyonlar hesaplandı. Serum örnekleri 1/20 dilüe edilmiş olduğu için sonuçlar 20 ile çarpıldı.

Serum IGF-2 düzeyleri 'ng/ml' olarak verildi.

### **3.4. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ**

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (25.-75. yüzdeler), en küçük- en büyük değerler ve kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Bağımsız grup incelemelerinde; Parametrik test varsayımları sağlandığında Tek Yönlü Varyans Analizi (post hoc: Tukey testi), parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi) kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, dahil edilme kriterlerimize uyan 172 kişi alındı. Aşikâr hipotiroidizmi olan 64 kişi (grup 1), subklinik hipotiroidizmi olan 50 kişi (grup 2) ve sağlıklı 58 kişi (grup 3) olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Tüm katılımcıların 133'ü kadın, 39'u erkekti. Grup 1'de 41 kadın (%64,1) 23 erkek (%35,9), grup 2'de 46 kadın (%92) 4 erkek (%8), grup 3' te 46 kadın (%79,3) 12 erkek (%20,7) bulunmaktaydı. Çalışma grubuna alınan bireylerin başvuru sırasındaki boy, vücut ağırlığı, vki ve bel çevresi ölçülmüştür ve genel özellikleri Tablo 1'de incelenmiştir.

Grup 1'deki bireylerin yaş ortalaması 48,6 iken Grup 2'deki bireylerin 42,5, Grup 3'teki bireylerin 46,4 idi ve istatistiksel olarak gruplar arası yaş farkı bulunmamaktaydı ( $p=0,269$ ). Grup 1'deki bireylerin boy ortalaması 162,5 cm, grup 2'deki bireylerin 160 cm, Grup 3'teki bireylerin ise 160 cm idi. Grup 1'deki bireylerin vücut ağırlığı 81,3 kg iken, Grup 2'deki bireylerin 71,5 kg, Grup 3'teki bireylerin ise 77,2 kg idi ve istatistiksel olarak Grup 1'deki bireyler Grup 2'deki bireylerin daha fazla vücut ağırlığına sahipti ( $p=0,002$ ). Grup 1'deki bireylerin vki 31 iken Grup 2'deki bireylerin 27,8, Grup 3'teki bireylerin 30,3 idi ve istatistiksel olarak Grup 1'deki bireyler Grup 2'deki bireylerden daha fazla vki'ye sahipti ( $p=0,028$ ). Grup 1'deki bireylerin bel çevresi 99,8 cm, grup 2'deki bireylerin 93,6 cm, Grup 3'teki bireylerin ise 98,3 cm idi ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunmamakta idi ( $p=0,055$ ).

**Tablo:1 Çalışma grubunun genel özellikleri.**

Değişken	Aşikâr Hipotiroidi		Subklinik hipotiroidi		Kontrol Grubu		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
<b>Cinsiyet</b>							
<b>Kadın</b>	41	64,1	46	92	46	79,3	
<b>Erkek</b>	23	35,9	4	8	12	20,7	
	ort±sd	Med(min-max)	ort±sd	Med(min-max)	ort±sd	Med(min-max)	
<b>Yaş</b>	48,6±15,8	50,0(18,0-73,0)	44,2±15,3	42,5(20,0-80,0)	46,4±16,3	47,0(19,0-78,0)	0,269
<b>Boy</b>	162,5±8,7	161,5(142,0-179,0)	160,0±7,0	160,0(148,0-183,0)	160,0±8,0	159,0(146,0-181,0)	0,127
<b>Ağırlık</b>	81,3±17,9	80,0(41,0-136,0)	71,5±15,8	68,5(44,0-110,0)	77,2±13,7	76,2(47,5-110,0)	<b>0,002*</b>
<b>VKİ</b>	31±6,2	32,0(17,0-46,0)	27,8±17,9	26,2(17,0-41,0)	30,3±6,6	29,1(18,5-49,0)	<b>0,028*</b>
<b>Bel çevresi</b>	99,8±15,5	100,0(62,0-141,0)	93,6±13,2	91,0(66,0-122,0)	98,3±12,3	100,0(62,0-125,0)	0,055

Grup 1'deki hastaların; 28'i (%43,8) hashimatoya bağlı 25'i (%39,1) benign nedenlere bağlı tiroidektomi sonrası, 1'i (%1,6) rai sonrası, 1'i (%1,6) amiodaron kullanımı sonrası 9'u (%14,1) da diğer nedenlere bağlı aşikâr hipotiroidili bireylerdi. Grup 2'de ise; 28'i (%56) hashimato ilişkili, 5'i (%10) benign nednelerle tiroid lobektomisi yapılmış, 1'i (%2) amiodaron ilişkili 16'sı ise diğer nedenlerle subklinik hipotiroidi gelişen hastaları içermekteydi.

Grup 1'deki bireylerin 48'inde (%75) halsizlik, 25'inde (%39,1) yorgunluk, 17'sinde (%26,6) kilo alma, 2'sinde (%3,1) kilo kaybı, 11'inde (%17,2) saç dökülmesi, 6'sında (%9,4) adet düzensizliği, 11'inde (%17,2) efor dispnesi, 10'unda (%15,6) kabızlık, 6'sında (%9,4) cilt kuruluğu, 10'unda (%15,6) algılama güçlüğü, 18'inde (%28,1) unutkanlık ve 13'ünde (%20,3) kolay üşüme şikâyeti bulunmaktaydı. Grup 2'deki bireylerin ise 34'ünde (%68) halsizlik, 24'ünde (%48) yorgunluk, 14'ünde (%28) kilo alma, 6'ında (%12) kilo kaybı, 14'ünde (%28) saç dökülmesi, 9'unda (%18) adet düzensizliği, 7'sinde (%14) efor dispnesi, 8'inde (%16) kabızlık, 11'inde (%22) cilt kuruluğu, 9'unda (%18) algılama güçlüğü, 8'inde (%16) unutkanlık ve 7'sinde (%14)

kolay üşüme bulunmaktaydı. İstatiksel olarak semptomların görülme sıklığı arasında anlamlı fark bulunmamaktaydı ve benzerdi.

**Tablo: 2 Çalışma gruplarının klinik özellikleri**

<b>Klinik</b>	<b>Var</b>		<b>Yok</b>	
<b>Yorgunluk</b>	63	55,3	51	44,7
<b>Halsizlik</b>	32	28,1	82	71,9
<b>Kilo Alma</b>	31	27,2	83	72,8
<b>Unutkanlık</b>	26	22,8	88	77,2
<b>Saç Dökülmesi</b>	25	21,9	89	78,1
<b>Kolay Üşüme</b>	20	17,5	94	82,5
<b>Algılama Zorluğu</b>	19	16,7	95	83,3
<b>Efor Dispnesi</b>	18	15,8	96	84,2
<b>Kabızlık</b>	18	15,8	96	84,2
<b>Cilt Kuruluğu</b>	17	14,9	97	85,1
<b>Kilo Kaybı</b>	8	7	106	93

Komorbid hastalıkların dağılımı Tablo 3' de incelenmiştir. Grup 1'de 8 kişide (%12,7), grup 2'de 3 kişide (%6), grup 3'te 1 kişide (%2) kardiyovasküler hastalık olduğu saptanmıştır. Diyabetes Mellitusu olan grup 1'de 11 (%17,2), grup 2'de 6 (%12), grup 3'te 11 (%19) kişi saptanmıştır. Hipertansiyonu olan grup 1'de 16 (%25), grup 2'de 2 (%4), grup 3'te 11 (%19) kişi saptanmıştır. Dislipidemi içinse grup 1'de 18 kişi (%28,1), grup 2'de 4 kişi (%8) ve grup 3'te 6 kişi (%10,3) saptanmıştır.

**Tablo3: Çalışma gruplarında komorbidite sıklığı.**

	Aşikâr Hipotiroidi		Subklinik Hipotiroidi		Kontrol	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
<b>KVS</b>	7	10,9	3	6,0	1	1,7
<b>AF</b>	1	1,6	0	0	0	0
<b>DM</b>	11	17,2	6	12,0	11	19,0
<b>HT</b>	16	25,0	2	4,0	11	19,0
<b>HL</b>	18	28,1	4	8,0	6	10,3
<b>Osteoporoz</b>	1	1,6	6	12,0	1	1,7
<b>Diğer</b>	11	17,2	8	16,0	1	1,7

Açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR, HbA1c, hemoglobin, kreatinin, ALT değerlerinin gruplara göre analizi Tablo 4'te sunulmuştur. Buna göre açlık insülin, TK, LDL, TG, CRP ve sedimentasyon seviyesi Grup 1'de anlamlı olarak Grup 2 ve Grup 3'ten yüksek bulunmuştur. İncelenen bu parametrelerde Grup 2 ve Grup 3 arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

**Tablo:4 Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları ile ilişkileri.**

	<b>Aşık Hipotiroidi Grup:1</b>	<b>Subklinik Hipotiroidi Grup:2</b>	<b>Kontrol Grup:3</b>	p
	ort±sd	ort±sd	ort±sd	
<b>Açlık kan şekeri (mg/dL)</b>	99,0±25,0	100,0±34,6	99,9±25,4	0,974
<b>Açlık insülin (mU/L)</b>	13,5±9,1	10,1±5,1	10,3±7,2	<b>0,020<sup>1</sup></b>
<b>HOMA-IR</b>	3,3±2,6	2,5±1,3	2,8±3,0	0,223
<b>HbA1c (%)</b>	6,1±0,1	5,8±0,8	6,0±1,2	0,293
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	207,1±54,3	190,1±39,3	180,7±37,8	<b>0,006<sup>1</sup></b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	48,7±15,6	50,5±14,9	53,8±13,8	0,164
<b>LDL (mg/dL)</b>	127,0±46,3	112,9±30,8	104,3±29,8	<b>0,004<sup>1</sup></b>
<b>TG (mg/dL)</b>	181,5±128,2	138,3±77,8	112,4±57,9	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,9±0,7	0,8±0,5	0,7±0,1	0,086
<b>ALT (IU/L)</b>	22,2±22,2	19,1±12,8	17,0±8,1	0,196
<b>CRP</b>	7,0±8,4	5,21±10,5	2,7±2,9	<b>0,013<sup>1</sup></b>
<b>Sedimentasyon</b>	23,7±18,6	19,6±16,2	15,2±10,8	<b>0,016<sup>1</sup></b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,4±1,5	12,6±1,8	13,4±1,9	0,172
<b>Nötrofil (x10<sup>6</sup>/L)</b>	4758,4±1636,2	4909,8±4086,1	4084,3±1243,8	0,184
<b>Lenfosit (x10<sup>6</sup>/L)</b>	2555,5±826,1	2530,0±1183,1	2407,9±857,6	0,669

<sup>1</sup>: İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 2 arasında ve grup 1 ile 3 arasındadır.

Grupların TFT sonuçları ve adipokin seviyelerinin analizi Tablo 5'te sunulmuştur. Buna göre asprosin seviyesi tüm gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı

ve Grup 1'de Grup 2'den, Grup 2'de Grup 3'ten anlamlı olarak daha düşük seviyeye sahipti ( $p<0,001$ ).

Adropin seviyesi de yine tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi ( $p<0,001$ ) ve Grup 1'de seviyeleri en yüksek ölçülürken Grup 3'te en düşük ölçüldü. T4, T3 ve Ghrelin seviyerleri ise Grup 1' de istatistiksel olarak diğer gruplara göre daha düşük ölçüldü ve Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark izlenmedi. TSH seviyesi ise Grup 1'de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). IGF-2 seviyesi ise Grup 3'te diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek izlendi ( $p<0,001$ ) ve Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo: 5 Grupların TFT ve adipokin seviyelerinin analizi.**

	<b>Aşikâr Hipotiroidi</b>	<b>Subklinik Hipotiroidi</b>	<b>Kontrol</b>	p
	ort±sd	ort±sd	ort±sd	
<b>TSH (mU/L)</b>	34,7±34,4	7,6±2,5	1,6±0,9	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>T4 (ng/dL)</b>	0,7±0,2	1,1±1,2	1,2±1,2	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>T3 (ng/dL)</b>	2,2±0,5	3,1±0,5	3,2±0,4	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>Ghrelin (pg/ml)</b>	347,1±147,0	2047,5±1563,5	2113,4±2568,7	<b>&lt;0,001<sup>2</sup></b>
<b>Leptin (ng/ml)</b>	19,8±15,3	12,6±9,5	12,8±10,2	<b>0,002<sup>2</sup></b>
<b>Asprosin (ng/ml)</b>	1,5±0,3	1,8±0,3	2,8±0,3	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>Adropin (pg/ml)</b>	18801,6±2184,4	15790,5±3360,4	17166,2±3439,9	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
<b>IGF-2 (ng/ml)</b>	331,3±96,1	350,9±110,8	429,9±129,4	<b>&lt;0,001<sup>3</sup></b>

<sup>1</sup>: İstatistiksel olarak anlamlı fark tüm gruplar arasındadır.

<sup>2</sup>: İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 2 arasında ve grup 1 ile 3 arasındadır.

<sup>3</sup>: İstatistiksel olarak anlamlı fark grup 1 ile 3 arasında ve grup 2 ile 3 arasındadır.

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalara lt4 tedavisi başlandı. 3. ayında yeniden boy, vücut ağırlığı, vki ve bel çevresi ölçümü yapılarak kontrol laboratuvar değerlerine



bakıldı. Grup 1'deki hastaların 3. ay kontrollerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı olarak kilo verdiği görüldü ( $p<0,001$ ). Vki kontrolde azalmıştı ( $p=0,005$ ). Kontrolde bel çevreleri, açlık İnsülin seviyeleri, HOMA-IR, TK, TG, Leptin seviyeleri belirgin olarak azalmıştı ( $p<0,001$ ). LDL seviyeleri kontrolde azalırken ( $p=0,022$ ), asprosin ve ghrelin seviyelerinin başlangıca göre belirgin arttığı görüldü ( $p<0,001$ ). Grup 2'deki hastalar 3. ay kontrolleri ile kıyaslandığında vücut ağırlığında, vki'nde, bel çevresinde, TK seviyesinde istatistiksel olarak azalma izlendi ( $p<0,001$ ). Kontrolde başlangıca göre açlık kan şekeri ( $p=0,014$ ), açlık insülin seviyeleri ( $p=0,035$ ), HOMA-IR seviyeleri ( $p=0,004$ ), LDL-K ( $p=0,004$ ), TG düzeyi ( $p=0,018$ ) istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır. Ghrelin seviyeleri ( $p=0,007$ ), IGF-2 seviyeleri ( $p<0,001$ ) ve asprosin seviyelerinin ise ( $p<0,001$ ) kontrollerde anlamlı derece artmıştır.

**Tablo: 6 Grup 1 ve Grup 2'nin başlangıç ve 3. Ay kontrollerinin analizi.**

Değişkenler	Aşık Hipotiroidi			Subklinik Hipotiroidi		
	Bazal	Tedavi Sonrası	p	Bazal	Tedavi Sonrası	p
	ort±sd	ort±sd		ort±sd	ort±sd	
Vücut Ağırlığı (kg)	81.3±17.9	80.1±17.5	<0,001*	71.49 ± 15.83	70.09 ± 14.66	<0,001*
VKİ	31.01 ± 6.27	30.39 ± 6.03	0,005*	27.9 ± 6.33	27.26 ± 5.75	<0,001*
Bel Çevresi (cm)	99.84 ± 15.59	97.64 ± 15.14	<0,001*	93.64 ± 13.26	89.08 ± 15.09	<0,001*
Açlık kan şekeri (mg/dL)	99.02 ± 25.02	97 ± 17.91	0,703	100.12 ± 34.61	91 ± 19.88	0,014*
Açlık insülin (mU/L)	13.53 ± 9.19	10.54 ± 7.36	<0,001*	10.09 ± 5.1	9 ± 4.36	0,035*
HOMA-IR	3.27 ± 2.53	2.56 ± 1.87	<0,001*	2.48 ± 1.31	2.06 ± 1.07	0,004*
HbA1c (%)	6.09 ± 0.94	6.09 ± 0.85	0,705	5.8 ± 0.85	5.87 ± 0.79	0,119
Total kolesterol (mg/dL)	207.05 ± 54.36	179.83 ± 44.95	<0,001*	190.12 ± 39.29	181.08 ± 37.52	<0,001*
HDL (mg/dL)	48.77 ± 15.69	47.97 ± 12.05	0,857	50.44 ± 14.9	51.1 ± 13.52	0,454
LDL (mg/dL)	121.05 ± 52.68	107.94 ± 33.8	0,022*	112.92 ± 30.82	105.4 ± 31.1	0,004*
TG (mg/dL)	181.5 ± 128.28	135.93 ± 81.34	<0,001*	138.28 ± 77.8	122.98 ± 69.81	0,018*
Asprosin (ng/ml)	1.54 ± 0.26	1.8 ± 0.16	<0,001*	1.84 ± 0.25	2.37 ± 0.43	<0,001*
Adropin (pg/ml)	18801.75 ± 2184.39	18346.77 ± 3041.65	0,188	15790.51 ± 3360.4	16107.84 ± 5123.9	0,593
Ghrelın (pg/ml)	347.08 ± 147.03	667.25 ± 356.33	<0,001*	2047.49 ± 1563.5	2542.57 ± 1275.81	0,007*
Leptin (ng/ml)	19.82 ± 15.34	11.29 ± 9.86	<0,001*	12.64 ± 9.85	12.61 ± 9.4	0,98
IGF 2 (pg/ml)	331.32 ± 96.13	333.98 ± 103.45	0,842	350.92 ± 110.82	531.4 ± 130.81	<0,001*

Grup 1 ve Grup 2'deki bireylerin üç aylık tedavi sonrasında asprosin, adropin, ghrelın, leptin, IGF-2 düzeylerindeki değişim ile antropometrik ölçümlerindeki ve laboratuvar düzeylerindeki değişimlere baktığımızda adropin, ghrelın, antropometrik ölçümler ve laboratuvar düzeylerindeki değişimler gruplar arasında anlamlı farklı

bulunmamıştır. Asprosin seviyelerinin Grup 2'de Grup 1'e oranla kontrollerde daha fazla yükseldiği görülmüştür (p=0,02). Leptin seviyelerinin Grup 1'de Grup 2'ye oranla kontrollerde daha fazla düştüğü görülmüştür. IGF-2 seviyesi ise Grup 2'De Grup 1'e oranla kontrollerde belirgin düşmüştür. (p<0,001)

**Tablo: 7 Grupların kontrollerdeki değişimlerinin birbiri ile analizi.**

Değişkenler	Aşikâr Hipotiroidi	Subklinik Hipotiroidi	p
ΔVücut Ağırlığı (kg)	16.63 ± 86.76	1.4 ± 2.52	0,643
ΔVKİ	0.63 ± 1.66	0.64 ± 1.33	0,448
ΔBel Çevresi (cm)	2.2 ± 3.7	4.56 ± 8.45	0,377
ΔAçlık kan şekeri (mg/dL)	2.02 ± 16.34	9.12 ± 32.6	0,117
ΔAçlık insülin (mU/L)	2.99 ± 8.14	1.09 ± 3.16	0,192
ΔHOMA-IR	0.71 ± 2.33	0.42 ± 0.97	0,392
ΔHbA1c (%)	-0.01 ± 0.49	-0.07 ± 0.37	0,324
ΔTotal kolesterol (mg/dL)	27.22 ± 50.47	9.04 ± 18.85	0,142
ΔHDL (mg/dL)	0.8 ± 11.49	-0.66 ± 6.19	0,461
ΔLDL (mg/dL)	13.11 ± 48.76	7.52 ± 16.21	0,85
ΔTG (mg/dL)	45.57 ± 108.55	15.3 ± 42.54	0,233
ΔAsprosin (ng/ml)	-0.26 ± 0.3	-0.52 ± 0.46	<b>0,02*</b>
ΔAdropin (pg/ml)	454.99 ± 3649.76	-317.33 ± 4167.82	0,497
ΔGhrelin (pg/ml)	-320.17 ± 338.66	-495.08 ± 1729.05	0,052
ΔLeptin (ng/ml)	8.53 ± 11.66	0.03 ± 8.42	<b>&lt;0,001*</b>
ΔIGF 2 (pg/ml)	-2.66 ± 106.2	-180.49 ± 152.88	<b>&lt;0,001*</b>

Aşikâr hipotiroidi grubunda ghrelin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, asprosin, adropin ve IGF-2 arasında korelasyon bulunmamıştır. Aşikâr hipotiroidi

grubunda leptin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, bel çevresi, glukoz, HOMA-IR, HDL-K, TG, ghrelin, asprosin, adropin, IGF-2 arasında korelasyon bulunmamıştır ve vki ile pozitif yönlü orta derecede ( $r=0,492$   $p<0,001$ ), insülin ile pozitif yönlü çok zayıf derecede ( $r=0,248$ ,  $p<0,05$ ), LDL-K ile negatif yönlü zayıf derecede ( $r=-0,339$ ,  $p<0,05$ ), TK ile negatif yönlü zayıf derecede ( $r=-0,308$ ,  $p<0,05$ ) korelasyon bulunmuştur. Aşikar hipotiroidi grubunda asprosin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, ghrelin, adropin ve IGF-2 arasında korelasyon bulunmamıştır. Aşikar hipotiroidi grubunda adropin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, ghrelin, asprosin ve IGF-2 arasında korelasyon bulunmamıştır. Aşikar hipotiroidi grubunda IGF-2 seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, ghrelin, adropin ve asprosin arasında korelasyon bulunmamıştır.

Subklinik hipotiroidi grubunda ghrelin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, asprosin, adropin arasında korelasyon bulunmamıştır ve IGF-2 ile arasında pozitif yönlü zayıf derecede ( $r=0,427$   $p<0,05$ ) korelasyon bulunmuştur. Subklinik hipotiroidi grubunda leptin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, bel çevresi, glukoz, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, asprosin, adropin arasında korelasyon bulunmamıştır ve vücut ağırlığı ile arasında pozitif yönlü zayıf derecede ( $r=0,310$   $p<0,05$ ), vki ile arasında pozitif yönlü zayıf derecede ( $r=0,348$   $p<0,05$ ), insülin ile arasında pozitif yönlü zayıf derecede ( $r=0,399$   $p<0,05$ ), HOMA-IR ile arasında pozitif yönlü zayıf derecede ( $r=0,427$   $p<0,05$ ) korelasyon bulunmuştur. Subklinik hipotiroidi grubunda asprosin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, ghrelin, leptin, adropin, IGF-2 arasında korelasyon bulunmamıştır ve vücut ağırlığı ile arasında negatif yönlü zayıf derecede ( $r=-0,321$   $p<0,05$ ) korelasyon, VKİ ile arasında negatif yönlü zayıf derecede ( $r=-0,282$   $p<0,05$ ) korelasyon, adropin ile arasında negatif yönlü zayıf derecede ( $r=-0,404$   $p<0,05$ ) korelasyon bulunmuştur. Subklinik hipotiroidi grubunda adropin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, ghrelin, leptin ve IGF-2 arasında korelasyon bulunmamıştır. Subklinik hipotiroidi grubunda IGF-2 seviyesi ile TSH, sT4, sT3, bel çevresi, glukoz,

insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, ghrelin, leptin ve adropin arasında korelasyon bulunmamıştır.

Kontrol grubunda ghrelin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, adropin, asprosin arasında korelasyon bulunmamıştır. Kontrol grubunda leptin seviyesi ile TSH, sT3, vücut ağırlığı, vki, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, adropin, asprosin arasında korelasyon bulunmamıştır ve bel çevresi ile arasında pozitif yönlü zayıf derecede ( $r:0,319$ ,  $p<0,05$ ), sT4 ile arasında negatif yönlü zayıf derecede ( $r:-0,312$ ,  $p<0,05$ ) korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunda asprosin seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, adropin, ghrelin arasında korelasyon bulunmamıştır. Kontrol grubunda adropin seviyesi ile sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, ghrelin, leptin, adropin, asprosin arasında korelasyon bulunmamıştır ve TSH ile negatif yönde zayıf derecede korelasyon ( $r:-0,294$ ,  $p<0,05$ ) bulunmuştur. Kontrol grubunda IGF-2 seviyesi ile TSH, sT4, sT3, vücut ağırlığı, vki, bel çevresi, glukoz, insülin, HOMA-IR, TK, LDL-K, HDL-K, TG, leptin, adropin, asprosin arasında korelasyon bulunmamıştır.

## 5. TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının karaciğer yağ asidi sentezi, kolesterol sentezi ve metabolizması üzerinde belirgin etkileri olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Hipotiroidizm, artan serum TG ve kolesterol düzeylerinin yanı sıra alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile ilişkilendirilmiştir.

Tiroid hormonlarının hepatik lipid homeostazı üzerindeki etkilerinin çoğu, bu homeostaz yollarında yer alan hedef genlerin transkripsiyonel regülasyonu ile kontrol edilir. Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidili ve aşikar hipotiroidili bireylerde serum TK, LDL-K ve TG düzeylerinin normal bireylerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrasında ise TK, LDL-K ve TG seviyeleri belirgin azalmıştır.<sup>94-96</sup>

Bizim çalışmamızda aşikar hipotiroidili grupta kontrol grubuna kıyasla TK, LDL-K, TG seviyeleri belirgin daha yüksek izlenmiştir. Aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi arasında ya da subklinik hipotiroidi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Rakamsal olarak bakıldığında aşikar hipotiroidinin subklinikten, subklinik de kontrol grubundan daha yüksek miktarlarda TK, LDL-K, TG seviyeleri gösterdiği saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeninin başvuru anında hastaların hiperlipidemi açısından ilaç tedavisi kullanmaları olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte aşikar hipotiroidili ve subklinik hipotiroidi hastalarının tedavi öncesi ile sonrası TK, LDL-K ve TG seviyeleri arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. Aşikar hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası TK, LDL-K, TG seviyeleri değişimi ile subklinik hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ve sonrası TK, LDL-K, TG seviyeleri değişimi kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bu veriler bize hastanın TSH yüksekliğinin T3, T4 düşüklüğünden bağımsız olarak TK, LDL-K, TG seviyeleri üzerine etkisi olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca tedavisi tartışmalı olan subklinik hastalarını tedavi etmenin, kolesterol seviyeleri üzerine iyileştirici etkisinin olduğu görülmüştür.

Literatürde yapılan çalışmalarda hipotiroidizm ile HDL-K ilişkisi için farklı sonuçlar elde edilmiştir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda tiroid hormonlarının kolesterol ester transfer proteinini (CETP) uyararak HDL-K oluşumunu indüklediği

gösterilmiştir. Ancak klinik olarak yapılan kimi çalışmalar hipotiroidide HDL-K seviyesinin normal olduğunu kimi çalışmalar ise düşük olduğunu göstermiştir.<sup>97</sup> Bizim çalışmamızda da HDL-K seviyelerinin gruplar arasında istatikselsel olarak farklılık göstermediği saptanmıştır. Levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrasında da HDL-K seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır.

Tiroid hormonlarının karbonhidrat mekanizması üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tiroid hormon eksikliğinin olduğu aşikar hipotiroidide ve hatta subklinik hipotiroidide insülin duyarlılığının azaldığı, hipotiroidide tiroksin uygulanması sonrası insülin direncinin iyileştiği gösterilmiştir.<sup>98,99</sup> Rochon ve ark.'ları hipotiroidili hastalarda, tedavi ile geri döndürülebilen insülin direncinde bir artış olduğunu göstermişlerdir.<sup>100</sup> Benzer çalışmalarda hipotiroidizmde insülin direnci olduğu doğrulanmıştır. Dimitriadis ve ark.'ları hipotiroidili bireylerde insülinin dokulardaki kan akımını artırıcı etkisinin azaldığını göstermiştir.<sup>101</sup> Bunun hipotiroidili bireylerdeki insülin direncini açıklayacak alternatif bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Brenta ve ark.'ları ise hipotiroidizmi olan hastaların ötiroidik bireylere kıyasla intravenöz insülin tolerans testi sırasında daha düşük glukoz alımı olduğunu göstermiştir.<sup>102</sup> Bizim çalışmamızda da aşikar hipotiroidi grubu ile kontrol grubu arasında açlık insülin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarının tedavi öncesi ve lt4 tedavisi verilmesi sonrası açlık insülin seviyelerinin anlamlı derecede azaldığı ve HOMA-IR seviyelerinin de aynı şekilde azaldığı gösterilmiştir. Aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında tedavi ile açlık insülini ve HOMA-IR düşüşü arasında farklılık gözlenmedi. Bu sonuçlardan yola çıkarak hem aşikar hipotiroidili hem de subklinik hipotiroidili bireylerin lt4 ile tedavi edilerek ötiroid hale getirilmesinin insülin direncini iyileştireceğini düşünmekteyiz.

T3'ün kahverengi adipoz doku aktivitesini uyararak ve Ucp1 gen transkripsiyonunu artırarak termojenezi düzenlediği ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir.<sup>103</sup> Yapılan bir çalışmada yeni tanı konulmuş aşikar hipotiroidili hastaların yaş, cinsiyet ve ırka göre eşleştirilmiş ötiroid kontroller ile kıyaslandığında kontrollerden 7 kg daha ağır oldukları gösterilmiştir.<sup>104</sup> Bu artışın esas sebebinin vücut yağı değil glikozaminoglikan artışı sebebi ile su bağlanması olduğu düşünülmektedir. Çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kullanılarak vücut kompozisyonunu

inceleyen çalışmalar ile de bu hipotez desteklenmiştir.<sup>105</sup> Lt4 tedavisi sonrası kilo kaybının yağ kütlesi yerine yağsız vücut kütesinden olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının kilo verme etkilerini ötiroid hastalarda dahi gösteren çalışmalar mevcuttur. Normal tiroid fonksiyonlu obez bireylerde yapılan bir çalışmada başlangıç sT3 ve sT4 seviyelerinin yüksekliğinin daha fazla kilo vermeyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. TSH seviyelerinin ise kilo kaybı ya da kilo alımı üzerine etkisi gösterilememiştir.<sup>106</sup> Referans aralıkta TSH değerlerine sahip bireylerin olduğu başka bir çalışmada başlangıç TSH seviyelerinin başlangıç kilosu ile ilişkili olduğu ve TSH seviyeleri başlangıca göre değişen bireylerde TSH yükselmesi oranında anlamlı kilo artışı olduğu gösterilmiştir. Ancak hastalar süreçte takip edildiğinde 3,5 yılda kilo alma miktarı ile TSH seviyelerinin ilişkisi olmadığı saptanmıştır.<sup>107</sup> Bu bulguların aksine Krassas ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada sağlıklı kontrol grubunda, hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tedaviyle ötiroidizm sağlandıktan sonra vücut kitle indeksi ve bel çevresini kıyaslamışlardır. Üç grup arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır.<sup>108</sup> Akbaba ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da subklinik hipotiroidili hastaların tedavi sonrası bel çevresi ve visseral adipoz dokuda anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir.<sup>109</sup> Bizim çalışmamızda ise aşikar hipotiroidide de subklinik hipotiroidide de hastaların tedavi sonrası vücut ağırlıklarının, VKİ'lerinin ve bel çevrelerinin anlamlı seviyede azaldığı görülmüştür. Aşikar hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastaların tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra vücut ağırlığındaki, VKİ'ndeki ve bel çevresindeki bu iyileşme arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza ve literatür sonuçlarına bakarak aşikar ya da subklinik bir primer hipotiroidi hastası aşırı kiloya sahip ise Lt4 tedavisi ile tedavi edildiği takdirde kilo vereceğini düşünmekteyiz. Ancak bunun tek başına yağ kütesinde kayıp şeklinde olacağını söyleyemeyiz. Yine de bizim çalışmamızdaki gibi hipotiroidili hastalarda Lt4 tedavisi ile ötiroidi sağlamanın; bel çevresinde ve diğer çalışmalarda gösterildiği gibi visseral adipoz dokuda azalma ile ilişkili olması, metabolik sendromlu hastalarda tiroid disfonksiyonunun da önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. Hipotiroidiyi tedavi etmenin de metabolik sendromu iyileştirici etkisi olduğu anlaşılmaktadır.

Ghrelinin oreksijenik, adipojenik ve anabolik bir hormon olduğu bu sebeple hiperefajiye, artmış vücut yağ kütesine sebep olduğu bilinmektedir. Yapılan bir



çalışmada ghrelin seviyeleri ile VKİ arasında ters bir orantı olduğu gösterilmiştir. Yüksek ghrelin seviyelerinin kronik beslenme azlığında adaptif bir yanıt olduğu düşünülmüştür.<sup>50</sup> Yine bazı çalışmalar obez hastalar ile sağlıklı hastalar arasında ghrelin seviyesinin anlamlı derece farklı olduğunu söylemektedir. Ancak Knerr ve ark.'ları kendi çalışmalarında ghrelin seviyesinin obez ve sağlıklı bireylerde anlamlı farklılık göstermediğini belirtmişlerdir.<sup>110</sup> Bizim çalışmamızda da ghrelin seviyesi VKİ, bel çevresi ve vücut ağırlığı ile ilişkisiz bulunmuştur. Bu farklı çalışmaların çelişkili sonuçlar vermesinin hastaların ghrelin seviyesini etkileyebilen diyet içeriklerindeki (karbonhidrat, protein, yağ) farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tiroid disfonksiyonu, ghrelin, insülin seviyeleri ve insülin direnci üzerine yapılan çalışmalarda oldukça çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda aşikar hipotiroidi grubu hem subklinik hipotiroididen hem de kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük ghrelin seviyelerine sahipti. Subklinik hipotiroidi ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Braclie ve ark.'ları premenapozal kadınlarda hipotiroidi grubunda ghrelin seviyelerinin yüksek olduğunu ve L-tiroksin tedavisi sonrası normale döndüğünü göstermişlerdir.<sup>111</sup> Aynı şekilde Gjedde ve ark.'ları da 11 hasta ile yaptıkları çalışmada onlarınkine benzer olarak hipotiroidide yüksek ghrelin seviyelerinin L-tiroksin tedavisi sonrası anlamlı olarak düştüğünü belirtmişlerdir.<sup>112</sup> Altınova ve ark.'ları ise yaptıkları çalışmada bizimki ile uyumlu olarak hipotiroidi grubunun kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük ghrelin seviyelerine sahip olduğunu ve tedavi sonrası ghrelin seviyelerinin yükseldiğini göstermişlerdir.<sup>113</sup> Canpolat ve ark.'ları ise ghrelin seviyelerine baktıklarında, subklinik hipotiroidili hastaların kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır. L-tiroksin tedavisi verdikten sonra da anlamlı bir değişim izlenmemişlerdir.<sup>56</sup> Bizim çalışmamızda ise başlangıçta subklinik hipotiroidili kişiler ile kontrol grubu arasında anlamlı ghrelin farklılığı yokken tedavi sonrası ghrelin seviyelerinin belirgin yükseldiği görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda aşikar hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili bireylerin tedavi öncesi ve sonrası ghrelin değişimini kıyaslandığımızda ise anlamlı fark izlenmemiştir. Bu çalışmalardaki çelişkili sonuçların nedeninin ghrelinin ölçülen formu ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmalarda açillenmiş, açillenmemiş ya da total gibi ghrelinin farklı

formlarını ölçtükleri için farklı sonuçlar meydana gelmiş olabilir. Hatta yapılan çalışmalara bakıldığında toplam ghrelin ölçümü yapan çalışmaların hipotiroidi grubunda ghrelin seviyelerini yüksek ölçtüğü, biyoaktif ghrelin ölçen çalışmaların ise hipotiroidi grubunda ghrelin seviyelerini düşük ölçtüğü görülmüştür. Bu bize ghrelinin açılmasında yani biyoaktif hale gelmesinde tiroid hormonlarının oldukça önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kim ve ark.'ları hipertiroid, ötiroid ve hipotiroid hastaları içeren bir çalışma ile ghrelin, tiroid hormon ve insülin direnci arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Yaptıkları çalışmadaki gruplar arasında ghrelin, leptin ve insülinin ortalama plazma seviyeleri arasında farklılık bulmamışlardır. Ancak hipertiroidi grubunda, ötiroid gruba göre insülin direnci belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.<sup>114</sup> Bu durum, insülinin hepatik glukoz üretimini baskılama ve periferik dokularda glukoz alınımını artırma yeteneğinin artan plazma tiroid hormonlarınca bozulmasından kaynaklanmaktadır. Kim ve ark.'ları çalışmalarında ghrelin seviyesinin yaş, insülin, glukoz, HOMA-IR ve VKİ ile anlamlı şekilde negatif korelasyon gösterdiğini ancak tiroid hormonu ve TSH ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermediğini saptamışlardır. Son olarak plazma ghrelin ve leptin seviyeleri arasında bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir.<sup>114</sup> Amini ve ark.'ları 2082 kişiyi içeren bir çalışmada ghrelin ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Postmenapozal kadınlar dışında ghrelin yüksekliğinin düşük insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>115</sup> Pöykkö ve ark.'ları yaptıkları çalışmada düşük ghrelinin bağımsız olarak yüksek kan basıncı seviyesi, yüksek insülin konsantrasyonu, tip 2 diyabet ve insülin direnci prevalansı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır ayrıca insülin salınımının ghrelin sekresyonunu azalttığını bildirmişlerdir.<sup>116</sup> Glukozun, insülin sekresyonunu uyararak ghrelin salınımını inhibe ettiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda ise ghrelin seviyeleri ile VKİ arasında ilişki bulunamamıştır. Yüksek VKİ'ye sahip bireylerde iştahın azalması için gerekli bir mekanizma olan ghrelin hormonunun baskılanması, beklenen bir fizyolojik yanıt olmalıdır. Ancak bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi tiroid hormon eksikliğinde bu önemli mekanizmanın da bozulmuş olduğunu görmekteyiz. Obez hastalarda tiroid hormon bozukluklarının düzeltilerek ötiroidi sağlamanın oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Ghrelinin, hem hipotalamik hem de periferik mekanizmalarla lipit profili üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Oreksijenik etkilerinden bağımsız olarak da abdominal obeziteyi arttırdığı, uzun süreli ghrelin yüksekliğinin artan yağ kütlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ghrelinin; adipogenezini arttırdığı, TG içeriğini yükselttiği ve lipolizi azalttığı gösterilmiştir.<sup>117</sup> Literatüre baktığımızda ghrelin ile lipit metabolizmasını araştıran çalışmaların, genelde IV ghrelin infüzyonunun akut etkilerini araştırmaya yönelik olarak yapıldığını gözlemledik. Hotta ve ark.'ları ghrelin infüzyonunun anoreksiya nervozalı hastalarda TG düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı göstermiştir.<sup>118</sup> Carrilo ve ark.'ları sıçanlara santral ghrelin uyguladıklarında yağ depolamada rolü olan lipoprotein lipaz, asetil-KOA karboksilaz, yağ asidi sentaz ve stearyl-CoA desaturaz-1 gibi çeşitli enzimlerin mRNA ekspresyonunun arttığını; yağ asidi oksidasyonunda hız kısıtlayıcı basamak olan palmitoiltransferaz-1a'nın mRNA ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir.<sup>119</sup> Tschöp ve ark.'ları ise 15 hastaya, 2 hafta süre ile periferik ghrelin uyguladıklarında hastalarının yağ kütlesinin belirgin arttığını göstermişlerdir.<sup>120</sup> Yine başka bir çalışmada Churm ve ark.'ları obez tip 2 DM'li bireylerde plazma açılmış ghrelin seviyeleri ile TK ve LDL-K arasında pozitif bir korelasyon izlemişlerdir.<sup>121</sup> Bizim çalışmamızda ise ghrelin seviyeleri TG, LDL, HDL ve TK seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Hastalarımızın bir kısmı farklı komorbid hastalıklara sahipti ve hiperlipidemi nedeni ile statin ve fibrat tedavisi almaktaydı. Aynı zamanda ghrelinin hastaların beslenme düzeni, egzersiz durumlarından etkilendiği bilinmektedir. Bu yüzden çalışmamızda farklı sonuçlarla karşılaşmış olabileceğimizi düşünmekteyiz.

Leptin anoreksijenik bir peptittir ve obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Açlıkta leptin seviyelerinin insülin seviyeleri ile birlikte düşerek sempatik sinir sistemi, tiroid hormonu, büyüme hormonu ve üreme hormonu baskılanmasına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>122</sup> Considine ve ark.'ları obez bireylerde kontrollere göre daha yüksek leptin seviyesi olduğunu göstermiştir.<sup>123</sup> Yine Romanya'da metabolik sendromu olan obez çocuklarda leptin düzeylerinin metabolik sendromu olmayan obez çocuklara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>124</sup> ABD'de de obez kadınların, zayıf kontrol deneklerine kıyasla daha yüksek leptin seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>125</sup> Bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde leptin seviyeleri VKİ ve bel çevresi ile pozitif korele bulunmuştur. Leptinin yağ dokusundan

salındığı bilinmektedir ve leptin seviyelerinin yağ kütlesinin büyüklüğü ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kim ve ark.'ları hipotiroidili, hipertiroidili ve ötiroid bireylerde yaptıkları çalışmada leptin seviyelerinin insülin seviyesi, açlık plazma glukozu, HOMA-IR ve HbA1c ile korele olmadığını belirtmişlerdir.<sup>114</sup> Belhayara ve ark.'ları ise HOMA-IR ile leptin arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.<sup>126</sup> Segal ve ark.'ları da vücut yağ kütlesinde bağımsız olarak leptin seviyelerinin insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>127</sup> D'Elia ve ark.'ları erkeklerde yaptıkları bir çalışmada leptin seviyeleri ile HOMA-IR, glukoz, insülin arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. 8 yıllık takip sonrasında bazal leptin seviyelerinin, HOMA-IR seviyelerini etkilediği gösterilmiştir.<sup>128</sup> Bizim çalışmamızda da literatürdeki genel kanıya uygun olarak leptin seviyeleri, açlık insülin ve HOMA-IR ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonucun arkasındaki mekanizma, sitokin sinyalleme-3'ün supresörünün (Socs-3) in vitro ve in vivo olarak leptin tarafından indüklenebilen bir inhibitör olması gibi gözükmektedir. POMC eksprese eden hücrelerden Socs-3'ün silindiğinde, yüksek yağlı bir diyet sonrasında insülin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak leptin, Sosc-3 üretimini artırarak insülin direncine sebep olmaktadır.<sup>129</sup> Bu metabolizma insülin direncini açıklamaktadır ancak leptinin, preproinsülin mRNA'sının ekspresyonunu baskıladığı ve pankreas adacıklarında yapılan deneysel çalışmalarda, insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>130</sup> Bu mekanizmalar bizim çalışmamızdaki ve diğer çalışmalardaki yüksek leptin seviyelerinin, yüksek insülin seviyeleri ile ilişkili olması durumuna ters gibi görünmektedir. Bu durum obez bireylerde belirtilen leptin direnci ile ilişkili olabilir. Leptin direnci nedeni ile pankreas beta hücrelerinden insülin salınımı baskılanamaz ve insülin direnci artar. Artan insülin direnci ve insülin seviyeleri kilo artışı tetikler ve buna bağlı adipoz doku artışı leptin üretimini artırır. Artan insülin direnci ve cevapsız hiperleptinemi tablosundaki kısır döngüde tip 2 DM, metabolik sendrom ve sonuç olarak kardiyovasküler hastalık riski yükselir.

Leptin seviyelerinin Tip 2 DM'li bireylerde incelendiği bir çalışmada TG ile pozitif korelasyon gösterdiği, HDL-K ile negatif korelasyon gösterdiği, LDL-K ve TK ile ilişki göstermediği saptanmıştır.<sup>131</sup> Asakawa ve ark.'ları tip 2 DM'li erkek bireylerde leptin ile HDL-K arasında negatif bir korelasyon, leptin ile TG arasında ise

pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Kadınlardaysa sadece leptin ile TG arasında pozitif yönde bir korelasyon saptamışlardır ve HDL-K ile ilişkisiz bulmuşlardır.<sup>132</sup> Kim ve ark.'ları ise çalışmalarında leptin seviyeleri ile TK ve TG arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir.<sup>114</sup> Bizim çalışmamızda ise leptin seviyesi; TK, TG, LDL-K ve HDL-K ile ilişkisiz bulunmuştur.

Chen ve ark.'ları hipotiroidili, hipertiroidli ve ötrioid bireylerde leptin seviyelerine bakmışlardır. Serum leptin seviyelerinin hipotiroidili grupta yükseldiğini, hipertiroid grupta ise azaldığını göstermişlerdir. Serum leptin seviyelerinin her üç grupta da TSH ile pozitif, kontrol ve hipertiroidi gruplarındaysa sT3 ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.<sup>133</sup> Güzel ve ark.'ları da aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grubunu içeren çalışmalarında aşikar hipotiroidili grubun ve subklinik hipotiroidili grubun kontrol grubundan daha yüksek leptin seviyesine sahip olduğunu göstermiştir.<sup>134</sup> Betry ve ark.'ları obez bireylerde yaptıkları bir çalışmada TSH, VKİ ve leptin arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca TSH ile leptin arasında VKİ'den bağımsız olarak da ilişki olduğunu göstermişlerdir.<sup>135</sup> Santini ve ark.'ları L-tiroksin tedavisi altındaki hipotiroidili hastalarda akut (rekombinant human TSH) rhTSH uygulamasının, leptinde bir artışa neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>136</sup> Bu artış, adipoz doku kütlesi ile orantılı bulunmuştur ve bu da işlev gören bir TSHR' nin adipositlerin yüzeyinde ifade edildiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da aşikar hipotiroidili bireyleri içeren grupta subklinik hipotiroidi ve kontrol grubundan belirgin şekilde yüksek seviyede leptin seviyesi saptanmıştır. Subklinik hipotiroidili bireyler ile kontrol grubundaki bireylerin leptin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Leptin ile TSH arasında diğer çalışmalardan farklı olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktayken, sT4 ile arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmaktaydı. Primer hipotiroidili gruplar tedavi edilerek ötiroid hale geldikten sonra bakılan leptin seviyeleri için; aşikar hipotiroidili bireylerin tedavi sonrası anlamlı derecede leptin seviyelerinin düştüğü, subklinik hipotiroidi grubu içinse anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Tedavi sonrası leptin değişimi bazalde aşikar hipotiroidili olan bireylerde bazalde subklinik hipotiroidli olan bireylerden anlamlı olarak daha yüksekti. Literatürde; TSH yüksekliği ile leptin yüksekliği ilişkisini açıklayan bazı çalışmalar bulunmaktadır. Leptinin hipotalamustaki TRH nöronlarını etkileyerek TRH

ekspresyonunu düzenleyebildiği gösterilmiştir. Ayrıca, pro-TRH'den TRH oluşması için gerekli olan prohormon korvertaz 1/3'ün promotör aktivitesini artırarak TRH ekspresyonunu artırır.<sup>137</sup> Bizim çalışmamızda ise leptin seviyeleri sT4 ile ilişkili bulunmuştur. Bu leptin ile direkt sT4 arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Aşkar hipotiroidili bireylerin tedavi sonrası subklinik hipotiroidili bireylere oranla leptin seviyelerinde daha fazla değişim olması bu düşüncemizi desteklemektedir. Leptinin periferik iyodotironin deiyodinaz aktivitelerini etkilediği bilinmektedir.<sup>138</sup> Leptin ve sT4 ilişkisinin arkasındaki mekanizmanın iyoditironin deiyodinaz üzerinden olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürdeki leptin çalışmalarının farklı sonuçlar vermesinin, katılımcıların farklı antropometrik özelliklerinin leptin seviyesini etkilemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Aynı zamanda bazı katılımcılarda leptin direnci olmasının da sonuçları etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Adropin ENHO geninden kodlanan bir peptittir ve ENHO geninin enerji homeostazında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar adropinin lipit, glukoz ve metabolizma modülasyonunda rol oynadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda adropin seviyesi VKİ, bel çevresi, insülin seviyesi ve HOMA-IR seviyesi ile korelasyon göstermemiştir. Adropin ile glukoz arasındaki negatif korelasyonun olası mekanizması; adropin reseptörünün aktivasyonunun, glukagon tarafından cAMP-protein kinaz A sinyalinin uyarılması üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olmasıdır.<sup>139</sup> Bu, karaciğer adropin ekspresyonu ile glukagonun hepatik glukoz üretimini artırma yeteneğinin azaltıldığını göstermektedir. Zang ve ark.'ları serum adropin düzeylerinin diyabetik hastalarda kontrollere göre önemli ölçüde düşük olduğunu göstermişlerdir ve çalışmalarında tüm gruplarda adropin seviyesi VKİ, HOMA-IR, HbA1c ile negatif korelasyon göstermiştir.<sup>140</sup> Butler ve ark.'ları da benzer şekilde adropin seviyelerinin VKİ ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.<sup>67</sup> Ek olarak, Gao ve ark.'ları adropinin PDH kinaz-4 (PDK4) yolunun aracılık ettiği, diyetle bağlı obeziteye sahip bir fare modelinde glukoz toleransını iyileştirdiğini ve insülin direncini azalttığını göstermiştir.<sup>141</sup> Kumar ve ark.'ları adropin eksikliği olan farelerde, insülin direnci ve dislipidemi geliştiğini göstermişlerdir. Yüksek kalorili diyet verildiğinde adropin eksikliği olan farelerde homeostaz korunamamıştır. Ayrıca bu farelerde fiziksel aktivitede azalma gözlenmiştir.<sup>66</sup> Bu bize adropinin glukoz toleransını koruduğunu ve lokomotor etki ile de metabolik süreçleri düzenlediğini

göstermektedir. Chang ve ark.'ları ise bizim bulgularımıza benzer şekilde adropin seviyeleri ile VKİ ve lipit parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır.<sup>142</sup> Yine Kocaoğlu ve ark'larının çalışmasında da bulgular, obez ve normal kilolu denekler arasında plazma adropin düzeyinde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.<sup>143</sup> Literatürdeki bu farklı sonuçlar adropin seviyelerini etkilediği bilinen diyet faktörü ve fiziksel aktivite durumu ile ilişkili olabilir.

Ghoshal ve ark.'ları plazma adropin konsantrasyonları ile kolesterol arasındaki ilişkinin cinsiyete bağlı olduğunu ve sadece erkeklerde gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Erkeklerde LDL-K seviyesi arttıkça, adropin seviyesinin düştüğünü göstermişlerdir. VLDL-K ve HDL-K ile adropin arasında ise ilişki saptamamışlardır.<sup>144</sup> Akcılar ve ark.'ları hiperlipidemik sıçanlara adropin tedavisi uyguladığında TK ve TG seviyesinde azalma olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir. Ek olarak hiperlipidemik beslenen sıçanlarda intraperitoneal adropin uygulamasının da vücut ağırlığını ve LDL-K seviyelerini önemli ölçüde azalttığını, HDL-K seviyelerini de önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir.<sup>145</sup> Bizim çalışmamızda ise adropin lipit parametreleri ile korele saptanmamıştır. Bu durumun bizim hastalarımızın hipotiroidili olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde hipotiroidili bireylerde adropin seviyelerine bakan klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Moğulkoç ve ark.'ları farelerde yaptıkları çalışmada hipotiroidizm ve hipertiroidizmde adropin seviyelerinin kontrollere göre daha düşük olduğu izlenmiştir.<sup>22</sup> Ancak hangi mekanizmalar ile olduğunu açıklamak için daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

Preptin 2001 yılında pankreas  $\beta$  hücrelerinden izole edilen, salgı öncüsü pro-IGF-II olan; pankreas granüllerinden insülin, amilin ve pankreostatin ile salgılanan 34 amino asitlik bir peptit hormondur. Preptin ölçümü yapan birkaç ELİSA ticari kiti bulunmaktadır. Biz bu ticari kitleri temin edemediğimiz için IGF-II seviyelerini ölçtük ancak ne ölçüde çapraz reaktivite gösterdikleri açık değildir. IGF-II farelerde postnatal üretimi olmadığı için yeterince anlaşılammış bir moleküldür. Oysa insan vücudunda konsantrasyonu oldukça yüksektir. 2010 yılında obez çocuklarda yapılan bir çalışmada Faienza ve ark.'ları IGF-II ile VKİ arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır.<sup>146</sup> Ancak yetişkin erkeklerde yapılan bir çalışmada Gaunt ve ark.'ları IGF-II ile VKİ arasında korelasyon tespit etmişlerdir. IGF-II'nin IGF-I ile

benzer reseptörü kullanarak yağlanmadan koruduğunu belirtmişlerdir.<sup>147</sup> Alfares ve ark.'ları ise insan subkutan ve visseral adipositlerine IGF-II uygulayarak etkilerini gözlemlemişlerdir. IGF-II'nin subkutan preadiposit büyümesini teşvik ederken, visseral preadiposit olgunlaşmasını kısıtladığını göstermişlerdir.<sup>148</sup> Huang ve ark.'ları 17 yaşındaki bireylerde IGF-II'nin deri altı yağlanma ile pozitif olarak korele olduğunu ancak boy, vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi ve visseral yağlanma ile ilişkisiz olduğunu saptamışlardır.<sup>149</sup> Bizim çalışmamızda da IGF-II seviyeleri vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi ile ilişkisiz saptanmıştır. Ancak çalışmamızda visseral yağlanma ile IGF-II seviyeleri karşılaştırılmamıştır.

Tiroid hormonlarının, IGF-I'in dolaşımdaki, hipofizdeki ve periferik kompartmanlardaki seviyelerini etkilediği bilinmektedir. Ancak tiroid hormonları ile IGF-II ilişkisi için literatürde çok az çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri Polikronakos ve ark.'larının sıçanlarda propitilurasil (PTU) ile tiroid hiperplazisi sağladıktan sonra dolaşımda IGF-II R bölgelerinin arttığını gösterdiği bir çalışmadır. IGF-IIR bölgeleri tiroid hiperplazisindeki artış seviyeleri düştükten sonra normal seviyeye inmiştir.<sup>150</sup> Ayrıca Maciel ve ark.'ları yaptıkları çalışmada sıçan foliküler hücrelerinin büyümesi üzerine IGF-II'nin TSH' dan bağımsız olarak etki gösterdiğini saptamışlardır.<sup>151</sup> Pidchenko ve ark.'ları papiller tiroid kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada IGF-II seviyelerinin papiller tiroid kanserinde belirgin olarak yükseldiğini göstermişlerdir.<sup>152</sup> Ancak çalışmalarda IGF-II ile TSH, sT3 ve sT4 arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise IGF-II seviyeleri sT3 seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Kontrol grubumuzda IGF-II seviyeleri primer hipotiroidili gruba göre belirgin olarak daha yüksek izlenmiştir. Subklinik hipotiroidi grupta ise IGF-II seviyeleri tedavi sonrası belirgin olarak yükselmiştir. Bu konuda literatürde çok az çalışma bulunmaktadır ancak IGF-II ile tiroid hormonlarının bu ilişkisi ve subklinik hipotiroidide tedavi edildikten sonra IGF-II seviyelerinin artması göz önüne alındığında ilerleyen dönemde subklinik hipotiroidili bireylerde tedavi başlarken malignitenin de göz önüne alınması gerekebileceğini düşünmekteyiz. IGF-II'nin karsinogenezde önemli rol oynadığı bilinmektedir bu sebeple subklinik hipotiroidli bireylere tedavi vermenin IGF-II seviyelerini arttırması belki de dikkat edilmesi gereken bir durumdur. IGF-II ile tiroid hormonları ilişkisinin daha çok çalışma ile irdelenmesi gereken bir konu olduğunu düşünmekteyiz.



Asprosin 2016 yılında Romere ve ark.'ları tarafından tanımlandığında açlıkta asprosinin, G protein-cAMP-PKA yolağını kullanarak hepatik glukoz salınımını arttırdığı, patolojik seviyelerinde insülin direnci gelişimine sebep olduğu belirtilmiştir. İmmünolojik ya da genetik kayıplarında hipoglisemi ve insülin azlığı gösterdiği saptanmıştır. Fareler asprosine özgü antikor ile tedavi edilip, farelerin asprosin seviyeleri azaltıldığında insülin direncinde iyileşme görülmüştür.<sup>17</sup> Zhang ve ark.'ları tip 2 DM'li 84 ve sağlıklı 84 olmak üzere 168 kişi ile yaptıkları çalışmada tip 2 DM'li bireylerde serum asprosin konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Tip 2 DM'li bireylerde asprosin seviyesi açlık glukoz seviyesi ile ilişkili bulunmuştur ve HOMA-IR seviyesi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Kontrollerde ise asprosinin, açlık glukoz seviyesi, HOMA-IR ve insülin ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir.<sup>153</sup> Wang ve ark.'ları tip 2 DM'li, bozulmuş glukoz toleranslı (BGT) bireyler ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdıklarında bozulmuş glukoz toleranslı bireylerin her ki gruptan daha fazla asprosin seviyesine sahip olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda asprosinin, bel çevresi, açlık plazma glikozu, yükleme sonrası 2. saatteki plazma glikozu, HbA1c, TG ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır.<sup>20</sup> Burada Zhang ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak kontrol grubunda da korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Li ve ark.'ları PCOS'lu, tip 2 DM'li ve sağlıklı olmak üzere üç gruptan oluşan çalışmalarında asprosin seviyesinin tip 2 DM'li grupta diğer gruplardan belirgin olarak daha yüksek olduğunu, PCOS'lu gruptaysa asprosin seviyelerinin kontrollerden daha yüksek ancak tip 2 DM'li gruptan daha az olduğunu saptamışlardır. Ayrıca aşırı kilolu sağlıklı bireylerin normal kilolu bireylere göre daha fazla asprosine sahip olduğunu göstermişlerdir.<sup>81</sup>

Lee ve ark.'ları hiperlipidemik koşullarda asprosinin  $\beta$ -hücre fonksiyon bozukluğu yoluyla tip 2 diyabet gelişimine katkısını araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda  $\beta$  hücrelerinin bir asprosin kaynağı olduğunu ve asprosinin TLR4 aracılığı ile inflamasyonu tetikleyerek insülin direncine katkıda bulunduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda asprosin seviyelerinin hiperlipidemik koşullarda arttığını belirtmişlerdir.<sup>78</sup> Bu durum, Romere ve ark.'larının açlık sırasında asprosin seviyesinin arttığı teziyle tezat gibi görünmektedir.

Duerrschmid ve ark.'ları asprosinin kan beyin bariyerini geçtiğini cAMP'ye bağlı bir yol ile oreksijenik AgRP nöronlarını doğrudan aktive ettiğini, anoreksijenik

POMC nöronlarını inhibe ettiğini göstermiştir.<sup>19</sup> Hekim ve ark.'ları ise yaptıkları çalışmada tip 2 DM'li farelere asprosin verdiklerinde farelerin ghrelin düzeyi artarken, leptin düzeyinin değişmediğini saptamışlardır.<sup>154</sup> Asprosinin beyaz yağ doku üzerindeki etkileri inceleyen Miao ve ark.'ları çalışmalarında, yüksek yağlı beslenen ve soğukla uyarılan farelerin subkutan yağ dokusundan asprosin seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir. Aynı zamanda asprosin beyaz yağ dokudan aşırı eksprese edildiğinde soğukla uyarılan farelerin daha az enerji harcadığını göstermişlerdir.<sup>155</sup> Bu çalışma asprosinin beyaz yağ dokunun esmerleşmesini negatif olarak etkilediğini düşündürmektedir. Nakhaei ve ark.'ları sıçanlarda yaptıkları çalışmada TK, TG, HDL-K, LDL-K ve asprosin arasında korelasyon olmadığını belirtmişlerdir.<sup>156</sup> Ayrıca Li ve ark.'ları yaptıkları çalışmada asprosinin sadece normal VKİ'ye sahip tip 2 DM'li bireylerde HDL-K ile negatif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır ve diğer gruplarda asprosin ile lipit parametreleri arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir.<sup>157</sup> Bizim çalışmamızda ise asprosin ile LDL-K ve TK arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu sonucun çalışmamızın evreninin hipotiroidili bireyler arasında olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Hipotiroidili grupta anlamlı olarak yüksek seyreden lipit parametreleri ve anlamlı olarak düşük seyreden asprosin seviyeleri nedeni ile diğer çalışmalardaki lipit parametreleri ile asprosin arasındaki pozitif korelasyonun gösterilememiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Biz asprosinin, yukarıda belirtilen, metabolik bozukluklarla ilişkili çalışmalarına ve primer hipotiroidili bireylerin metabolik bozukluklarla ilişkisine dayanarak primer hipotiroidili bireylerde dolaylı olarak asprosin seviyelerinin artmış olacağını öngörerek çalışmamızı yaptık. Önceki çalışmaların aksine çalışmamızda asprosin ile açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR, TG, VKİ ve bel çevresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Hatta ilginç bir şekilde asprosin seviyelerinin aşikar hipotiroidili bireylerde, kontrol ve subklinik hipotiroidili gruptan belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Subklinik hipotiroidili bireylerde de kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşük izlenmiştir. Mogulkoç ve ark'larının hayvan çalışması da bizim çalışmamızla benzer sonuçları göstermektedir.<sup>22</sup> Hastalarımıza L-tiroksin tedavisi verdikten sonra hem aşikar hipotiroidili grupta hem de subklinik hipotiroidili grupta anlamlı derecede asprosin artışı gözlenmiştir. Hastaların kontrolde VKİ, bel çevresi, vücut ağırlığı, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri azalmıştır. Yukarıdaki

bahsedilen çalışmalara dayanarak asprosin seviyesinin bu hastalarda düşmesi beklenirken yükseldiği görülmüştür. Tüm bu sonuçlara dayanarak asprosin ve tiroid hormonları arasında direkt ilişki olduğunu düşünmekteyiz. Asprosin ve tiroid hormonlarının ilişkisinin aydınlatılması için asprosin ve tiroid hormonlarının ilişkisini inceleyen daha fazla deneysel ve klinik çalışma gerekmektedir.

Yağ dokusunun sadece yağ rezervi olmadığı aynı zamanda çok sayıda adipokin salgılayarak endokrin bir organ olarak da görev aldığı uzun süredir bilinmektedir. Bu adipokinler pek çok metabolik hastalığın tedavisi için hedef molekül olabilir. Asprosin bunlar arasında oldukça önemli bir molekül gibi gözükmektedir. Bu yüzden asprosinin hakkında daha çok bilgiye ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Asprosin ve işlevleri hakkında yapılan çalışmalar, asprosinin etkileri üzerine oldukça yararlı bilgiler sağlamasına rağmen asprosinin salgılanma mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Bizim çalışmamız ve Mogulkoc ile ark.'larının çalışması tiroid hormon eksikliklerinin asprosin düzeyleri ile oldukça yakın ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamıza bakıldığında asprosin ile ilişkisi kurulmuş insülin direnci, vücut ağırlığı artışı gibi tabloların eşlik ettiği hipotirodili grupta asprosin seviyelerinin yükselmesi gerekirken istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak; tiroid hormon eksikliklerinin, asprosinin salgılanmasını etkileyen diğer süreçlerden daha önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar şu şekilde sıralanabilir; Örneklem büyüklüğümüzün 172 kişi ile sınırlıdır. Örneklem büyüklüğü daha fazla olan çalışmalar daha doğru sonuç verebilir. Preptin seviyesi ticari kit temin edilemediği için ölçülememiştir. IGF-II seviyesi ön gördürücü olarak ölçülmüştür ancak ne derece çapraz reaksiyon gösterdiği net değildir. Hastalarımızın boy, vücut ağırlığı ve kilosu değişkendir. Ölçülen adipokin seviyeleri antropometrik farklılıklardan etkilenmiş olabilir. Daha çok hasta çalışmaya dahil edilerek VKİ ve bel çevresine göre gruplara ayrılıp benzer gruplarda ölçüm yapmak daha uygun olabilir. Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası serum örnekleri toplanmıştır ancak uzun süreli diyet alışkanlıkları adipokin seviyelerini etkilemiş olabilir. Bir süre aynı diyetle beslenen kişilerde ölçüm yapmak daha doğru sonuç verebilir. Benzer şekilde hastaların fizik aktivitesi adipokin seviyesini etkileyebileceği için benzer egzersiz programını yapan kişilerde ölçüm yapmak daha uygun olabilir.

## 6. SONUÇLAR

- 1.) Aşık hipotiroidili hastalarda açlık insülin, TK, LDL-K, TG seviyesi subklinik hipotiroidili hastalardan ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırası ile  $p=0,020$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,004$ ,  $p<,001$ ). Ancak subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu arasında bu parametrelerde anlamlı bir fark gösterilmemiştir ( $p>0,005$ ).
- 2.) Tedavi sonrası hem aşık hipotiroidili gruptaki bireylerde hem de subklinik hipotiroidili gruptaki bireylerde anlamlı olarak vücut ağırlığında azalma olmuştur ( $p<0,001$ ). Her iki grupta da VKİ'nde düşüş izlenmiştir (aşık hipotiroidililerde  $p=0,05$ , subklinik hipotiroidililerde  $p<0,001$ ). Bel çevresi her iki grupta da belirgin olarak azalmıştır ( $p<0,001$ ).
- 3.) Tedavi sonrası hem aşık hipotiroidli grupta hem de subklinik hipotiroidli grupta açlık insülin seviyeleri azalmıştır (sırası ile  $p<0,001$ ,  $p=0,035$ ). Yine tedavi sonrası her iki grupta TK seviyeleri azalmıştır ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Her iki grupta da tedavi sonrası LDL-K seviyesi azalmıştır (sırasıyla  $p=0,022$ ,  $p=0,004$ ). TG seviyesi de tedavi sonrası her iki grupta azalmıştır (sırası ile  $p<0,001$ ,  $p=0,018$ ).
- 4.) Tedavi sonrası hem aşık hipotiroidili gruptaki bireylerde hem de subklinik hipotiroidli gruptaki bireylerde anlamlı olarak vücut ağırlığında azalma olmuştur ( $p<0,001$ ). Her iki grupta da VKİ'nde düşüş izlenmiştir (aşık hipotiroidililerde  $p=0,05$ , subklinik hipotiroidililerde  $p<0,001$ ). Bel çevresi her iki grupta da belirgin olarak azalmıştır ( $p<0,001$ ).
- 5.) Asprosin seviyesi, aşık hipotiroidi grubunda belirgin olarak en düşük seviyede ( $p<0,001$ ) kontrol grubunda belirgin olarak en yüksek seviyede bulunmuştur ( $p<0,001$ ) ve tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hem aşık hipotiroidili bireylerde hem de subklinik hipotiroidili bireylerde tedavi sonrası ötiroidi sağlandıktan sonra asprosin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmıştır ( $p<0,001$ ). Bu artış seviyeleri öncesinde subklinik hipotiroidili olan bireylerde, öncesinde aşık hipotiroidili olan bireylerden anlamlı olarak daha fazladır ( $p=0,02$ ). Hastaların asprosin seviyeleri ile TSH seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon ( $r=-0,428$ ,

$p < 0,001$ ), sT4 seviyeleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon ( $r = 0,599$ ,  $p < 0,001$ ), sT3 arasında pozitif yönlü bir korelasyon ( $r = 0,522$ ,  $p < 0,001$ ), ghrelin arasında pozitif yönde bir korelasyon ( $r = 0,277$ ,  $p < 0,001$ ), leptin arasında negatif yönde bir korelasyon ( $r = -0,182$ ,  $p = 0,017$ ), IGF-2 ile pozitif yönde bir korelasyon ( $r = 0,329$ ,  $p < 0,001$ ) izlenmiştir.

- 6.) Adropin seviyesi aşikar hipotiroidili bireylerde anlamlı olarak subklinik hipotiroidili ve sağlıklı bireylerden saha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Tedavi sonrası adropin değişimi aşikar hipotiroidli bireylerde de subklinik hipotiroidili bireylerde de anlamlı seviyede değildir ( $p > 0,005$ ). Adropin seviyeleri ile TSH seviyeleri arasında pozitif yönlü ( $r = 0,249$ ,  $p = 0,001$ ), sT4 seviyeleri ile negatif yönlü bir korelasyon ( $r = -0,265$ ,  $p < 0,001$ ), sT3 seviyeleri ile negatif yönlü bir korelasyon ( $r = -0,266$ ,  $p < 0,001$ ), glukoz seviyeleri arasında negatif yönlü ( $r = -0,163$ ,  $p = 0,033$ ), ghrelin seviyeleri arasında negatif yönlü zayıf bir korelasyon ( $r = -0,376$ ,  $p < 0,001$ ) saptanmıştır.
- 7.) Ghrelin seviyesi aşikar hipotiroidili grupta en düşük seviyedeysen, kontrol grubunda en yüksek seviyededir. İstatiksel olarak anlamlı fark aşikar hipotiroidli grup ile subklinik hipotiroidili grupta ve aşikar hipotiroidli grup ile kontrol grubu arasındadır ( $p < 0,001$ ). Hem aşikar hipotiroidili bireylerde hem de subklinik hipotiroidili bireylerde tedavi sonrası ghrelin seviyeleri artmıştır (sırası ile  $p < 0,001$ ,  $p = 0,007$ ). Her iki grubun tedavi sonrası ghrelin değişimleri arasında ise istatiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p = 0,052$ ). Ghrelin seviyeleri ile TSH seviyeleri arasında negatif yönlü bir korelasyon ( $r = -0,253$ ,  $p = 0,001$ ), sT4 seviyeleri arasında pozitif yönlü korelasyon ( $r = 0,352$ ,  $p < 0,001$ ), sT3 seviyeleri arasında pozitif yönlü korelasyon ( $r = 0,306$ ,  $p < 0,001$ ), asprosin seviyeleri arasında pozitif yönlü korelasyon ( $r = 0,277$ ,  $p < 0,001$ ) saptanmıştır.
- 8.) Leptin seviyesi aşikar hipotiroidli grupta subklinik hipotiroidili gruptan ve kontrol grubundan daha yüksek seviyededir ( $p < 0,001$ ). Leptin seviyesi tedavi sonrası aşikar hipotiroidli grupta anlamlı olarak düşmüştür ( $p < 0,001$ ). Subklinik hipotiroidili grupta ise tedavi sonrası anlamlı bir değişim olmamıştır ( $p = 0,98$ ). Leptin seviyelerinin tedavi sonrası değişimi kıyaslandığında aşikar hipotiroidli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası leptin seviyelerinin anlamlı derecede daha çok değiştiği gösterilmiştir ( $p < 0,001$ ). Leptin seviyesi ile TSH

ve sT3 arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Leptin seviyeleri ile sT4 arasında ise negatif korelasyon ( $r=-0,224$ ,  $p=0,003$ ) izlenmiştir.

- 9.) IGF-2 seviyeleri kontrol grubunda, hem aşikar hipotiroididen hem de subklinik hipotiroididen belirgin daha yüksek izlenmiştir ( $p<0,001$ ). Tedavi verilmesi sonrası aşikar hipotiroidli grupta serum IGF-2 seviyelerinde anlamlı değişim olmazken ( $p=0,842$ ), subklinik hipotiroidi grubunda IGF-2 seviyelerinin belirgin yükseldiği görülmüştür ( $p<0,001$ ). IGF-2 ile sT4 arasında pozitif yönde bir korelasyon ( $r=0,224$ ,  $p=0,003$ ) , sT3 arasında pozitif yönde bir korelasyon ( $r=0,273$ ,  $p<0,001$ ) ve asprosin ile pozitif yönde bir korelasyon ( $r=0,329$ ,  $p<0,001$ ) izlenmiştir ve TSH arasında korelasyon izlenmemiştir.

## 7. KAYNAKLAR:

1. McAninch EA, Bianco AC. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1311(1):77-87.  
doi:10.1111/nyas.12374
2. Martínez-Sánchez N, Alvarez C V., Fernø J, Nogueiras R, Diéguez C, López M. Hypothalamic effects of thyroid hormones on metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(5):703-712. doi:10.1016/j.beem.2014.04.004
3. Weiner J, Hankir M, Heiker JT, Fenske W, Krause K. Thyroid hormones and browning of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:156-159.  
doi:10.1016/j.mce.2017.01.011
4. Wolf M, Weigert A, Kreyman G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol.* 1996;134(2):168-173. doi:10.1530/eje.0.1340168
5. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94(2):355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
6. Ferrannini E, Iervasi G, Cobb J, Ndreu R, Nannipieri M. Insulin resistance and normal thyroid hormone levels: Prospective study and metabolomic analysis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2017;312(5):E429-E436.  
doi:10.1152/ajpendo.00464.2016
7. Havel PJ. Update on Adipocyte Hormones. *Diabetes.* 2004;53(suppl\_1):S143-S151. doi:10.2337/diabetes.53.2007.S143
8. Horvath TL. Synaptic Plasticity in Energy Balance Regulation. *Obesity.* 2006;14(August):228S-233S. doi:10.1038/oby.2006.314
9. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(6762):656-660. doi:10.1038/45230
10. Kluge M, Riedl S, Uhr M, et al. Ghrelin affects the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in humans by increasing free thyroxine and decreasing TSH in plasma. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(6):1059-1065. doi:10.1530/EJE-10-0094
11. Martínez-Sánchez N. There and back again: Leptin actions in white adipose

- tissue. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1-26. doi:10.3390/ijms21176039
12. Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism. *Cell Metab.* 2008;8(6):468-481. doi:10.1016/j.cmet.2008.10.011
  13. Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5):751-758. doi:10.1515/cclm-2013-0844
  14. Yosae S, Khodadost M, Esteghamati A, et al. Metabolic Syndrome Patients Have Lower Levels of Adropin When Compared With Healthy Overweight/Obese and Lean Subjects. *Am J Mens Health.* 2017;11(2):426-434. doi:10.1177/1557988316664074
  15. Topuz M, Celik A, Aslantas T, Demir AK, Aydin S, Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013;61(8):1161-1164. doi:10.2310/JIM.0000000000000003
  16. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med.* 2009;41(1):52-56. doi:10.1080/07853890802244142
  17. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell.* 2016;165(3):566-579. doi:10.1016/j.cell.2016.02.063
  18. Yuan M, Li W, Zhu Y, Yu B, Wu J. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(February):1-7. doi:10.3389/fendo.2020.00064
  19. Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med.* 2017;23(12):1444-1453. doi:10.1038/nm.4432
  20. Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1-7. doi:10.1155/2018/9471583
  21. Ugur K, Aydin S. Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration



- Associated with Obesity. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1-8.  
doi:10.1155/2019/2521096
22. Mogulkoc R, Dasdelen D, Baltaci SB, Baltaci AK, Sivrikaya A. The effect of thyroid dysfunction and treatment on adropin, asprosin and preptin levels in rats. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021;42(1):37-42. doi:10.1515/hmbci-2020-0058
  23. Van Der Geyten S, Byamungu N, Reyns GE, Kühn ER, Darras VM. Iodothyronine deiodinases and the control of plasma and tissue thyroid hormone levels in hyperthyroid tilapia (*Oreochromis niloticus*). *J Endocrinol*. 2005;184:467-479. doi:10.1677/joe.1.05986
  24. Vatten LJ, Bjørø T. Changes in the prevalence of hypothyroidism : the HUNT Study in Norway. 2013;169:613-620. doi:10.1530/EJE-13-0459
  25. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-499. doi:10.1210/jcem.87.2.8182
  26. Zhang Y, Sun Y, He Z, et al. Age-specific thyrotropin references decrease over-diagnosis of hypothyroidism in elderly patients in iodine-excessive areas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Published online September 28, 2021. doi:10.1111/cen.14589
  27. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):13-27. doi:10.1016/j.beem.2009.08.013
  28. Sichiari R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MTL, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):803-807. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02816.x
  29. Aoki Y, Belin RM, Clickner R, Jeffries R, Phillips L, Mahaffey KR. Serum TSH and Total T 4 in the United States Population and Their Association With Participant Characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*. 2007;17(12):1211-1223. doi:10.1089/thy.2006.0235

30. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1996;134(5):568-575. doi:10.1530/eje.0.1340568
31. Mazen I, El-Ruby M, El-Bassyouni HT. Variable associations of klinefelter syndrome in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(10):985-989. doi:10.1515/jpem.2010.158
32. Shaw CK, Thapalial A, Nanda S, Shaw P. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Kathmandu Univ Med J*. 2006;4 NO. 2(14):182-186. doi:10.1203/00006450-198504000-00877
33. Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. Published online 2012. doi:10.1210/jc.2012-1616
34. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid Peroxidase Autoantibodies in Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(3):661-669. doi:10.1210/jcem-71-3-661
35. Wu Q, Rayman MP, Lv H, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4037-4047. doi:10.1210/jc.2015-2222
36. Shine B, Mcknight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: A retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. 2015;386(9992):461-468. doi:10.1016/S0140-6736(14)61842-0
37. The Mindful Attention Awareness Scale. Hypothyroidism Due to Ethionamide. *Rom J Morphol Embryol*. 2005;46(2),(Neurofibroma, schwannoma or a hybrid tumor of the peripheral nerve sheath):113-116. <http://authors.nejm.org>
38. Doeker BM, Pfa"ffle RW, Pfa"ffle P, Pohlenz J, Andler W. *Congenital Central Hypothyroidism Due to a Homozygous Mutation in the Thyrotropin-Subunit Gene Follows an Autosomal Recessive Inheritance\**. Vol 83.; 1998. <https://academic.oup.com/jcem/article/83/5/1762/2865717>
39. Biondi B. Cardiovascular Effects of Mild Hypothyroidism. *Thyroid*. 2007;17(7):625-630. doi:10.1089/thy.2007.0158
40. Jabbar A, Razvi S. Thyroid disease and vascular risk. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2014;14(6):S29-S32. doi:10.7861/clinmedicine.14-6-s29

41. O'BRIEN T, DINNEEN SF, O'BRIEN PC, PALUMBO PJ. Hyperlipidemia in Patients With Primary and Secondary Hypothyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1993;68(9):860-866. doi:10.1016/S0025-6196(12)60694-6
42. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):2993-3001. doi:10.1210/jc.85.9.2993
43. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(4 II):2591-2595. doi:10.1073/pnas.78.4.2591
44. Surks MI, Hollowell JG. Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U . S . Population : Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. 2015;92(September):4575-4582. doi:10.1210/jc.2007-1499
45. Journal H. Myocardial dysfunction and necrosis. 1994;(January):232-234.
46. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. E-Mail 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-228. doi:10.1159/000356507
47. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(2):153-160. doi:10.1001/jama.2019.9052
48. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation.* 2012;126(1):126-132. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213
49. Wellman M, Abizaid A. Knockdown of central ghrelin O-acyltransferase by vivo-morpholino reduces body mass of rats fed a high-fat diet. *Peptides.* 2015;70:17-22. doi:10.1016/j.peptides.2015.05.007
50. Akalu Y, Molla MD, Dessie G, Ayelign B. Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems. *Int J Endocrinol.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/1385138
51. Lv Y, Liang T, Wang G, Li Z. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep.* 2018;38(5). doi:10.1042/BSR20181061
52. To L, Editor THE. Elevated plasma ghrelin levels in Prader – Willi syndrome

- Next steps on ART. *Nat Med.* 2002;8:643-645.
53. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):790-798. doi:10.1359/JBMR.041237
  54. Mao Y, Tokudome T, Otani K, et al. Ghrelin prevents incidence of malignant arrhythmia after acute myocardial infarction through vagal afferent nerves. *Endocrinology.* 2012;153(7):3426-3434. doi:10.1210/en.2012-1065
  55. Kordi F, Khazali ; Homayoun, Khazali H. The Effect of Ghrelin and Estradiol on Mean Concentration of Thyroid Hormones. *Int J Endocrinol Metab.* 2015;13(1):17988. doi:10.5812/ijem.17988
  56. Canpolat AG, Kav T, Sivri B, Yildiz BO. Effects of L-thyroxine on gastric motility and ghrelin in subclinical hypothyroidism: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):1775-1779. doi:10.1210/jc.2013-1488
  57. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(May):1-14. doi:10.3389/fendo.2021.585887
  58. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. Published online 2014. doi:10.1016/j.metabol.2014.09.010
  59. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus review-article. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1176-1188. doi:10.1038/aps.2018.40
  60. Van De Wall E, Leshan R, Xu AW, et al. Collective and individual functions of leptin receptor modulated neurons controlling metabolism and ingestion. *Endocrinology.* 2008;149(4):1773-1785. doi:10.1210/en.2007-1132
  61. Siegrist-Kaiser CA, Pauli V, Juge-Aubry CE, et al. *Direct Effects of Leptin on Brown and White Adipose Tissue.* Vol 100.; 1997. <http://www.jci.org>
  62. Chou SH, Chamberland JP, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. *PNAS.* 2011;108(16). doi:10.1073/pnas.1015674108
  63. Kok P, Roelfsema F, Langendonk JG, et al. High Circulating Thyrotropin Levels in Obese Women Are Reduced after Body Weight Loss Induced by Caloric Restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4659-4663. doi:10.1210/jc.2005-0920

64. Dall' Asta C, Paganelli M, Morabito A, et al. Weight Loss Through Gastric Banding: Effects on TSH and Thyroid Hormones in Obese Subjects With Normal Thyroid Function. 2010;18:854-857. doi:10.1038/oby.2009.320
65. Shetty GK, Matarese G, Magkos F, et al. Leptin administration to overweight and obese subjects for 6 months increases free leptin concentrations but does not alter circulating hormones of the thyroid and IGF axes during weight loss induced by a mild hypocaloric diet. *Eur J Endocrinol*. 165:249-254. doi:10.1530/EJE-11-0252
66. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity*. 2012;20(7):1394-1402. doi:10.1038/oby.2012.31
67. Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3783-3791. doi:10.1210/jc.2012-2194
68. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013;380(1-2):73-81. doi:10.1007/s11010-013-1660-4
69. Yildirim B, Celik O, Aydin S. Adropin: A key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(3):310-312. doi:10.12891/ceog16522014
70. Celik A, Balin M, Kobat MA, et al. Deficiency of a New Protein Associated with Cardiac Syndrome X; Called Adropin. doi:10.1111/1755-5922.12025
71. Yu H you, Zhao P, Wu M chun, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept*. 2014;190-191:46-49. doi:10.1016/j.regpep.2014.04.001
72. International H. Free Paper Abstracts. *Hemodial Int*. 2015;19(2):S3-S11. doi:10.1111/hdi.12344
73. Smith TJ. Insulin-Like Growth Factor Pathway and the Thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(June):1-16. doi:10.3389/fendo.2021.653627
74. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(6).

doi:10.1530/ERC-13-0231

75. Bennett ANN, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RONG, Hintz RL. : I. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;57(3):609-612. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-3-609>
76. Sandhu MS, Gibson JM, Heald AH, Dunger DB, Wareham NJ. Low Circulating IGF-II Concentrations Predict Weight Gain and Obesity in Humans. *Diabetes.* 2003;52(6):1403-1408. doi:10.2337/diabetes.52.6.1403
77. Li E, Shan H, Chen L, et al. OLF734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin. *Cell Metab.* 2019;30(2):319-328.e8. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.022
78. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;486(June 2018):96-104. doi:10.1016/j.mce.2019.03.001
79. Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20888-20899. doi:10.1002/jcp.28694
80. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. GW29-e0080 The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):C2. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.012
81. Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/7375294
82. Baykus Y, Yavuzkir S, Ustebay S, Ugur K, Deniz R, Aydin S. Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus. *Peptides.* 2019;120(January):170132. doi:10.1016/j.peptides.2019.170132
83. Deng X, Zhao L, Guo C, et al. Higher serum asprosin level is associated with urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:4341-4351.

doi:10.2147/DMSO.S283413

84. Atli H, Onalan E, Yakar B, et al. The relationship of serum asprosin level with diabetic and non-diabetic retinopathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(6):2117-2123. doi:10.26355/eurrev\_202203\_28359
85. You M, Liu Y, Wang B, et al. Asprosin induces vascular endothelial - to - mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(25):1-15. doi:10.1186/s12933-022-01457-0
86. Wang CY, Lin TA, Liu KH, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes*. 2019;43(5):1019-1025. doi:10.1038/s41366-018-0248-1
87. Wang M, Yin C, Wang L, et al. Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab*. 2019;75(4):205-212. doi:10.1159/000503808
88. Acara AC, Bolatkale M, Kızıloğlu İ, İbişoğlu E, Can Ç. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin. *Am J Emerg Med*. 2018;36(8):1504-1505. doi:10.1016/j.ajem.2017.12.032
89. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-382. doi:10.1152/physrev.00030.2013
90. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):259-269. doi:10.1038/nrendo.2018.10
91. Lopez D, Abisambra Socarrás JF, Bedi M, Ness GC. Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2007;1771(9):1216-1225. doi:10.1016/j.bbailip.2007.05.001
92. Ribeiro MO, Carvalho SD, Schultz JJ, et al. Thyroid hormone–sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform–specific. *J Clin Invest*. 2001;108(1):97-105. doi:10.1172/JCI200112584
93. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, et al. Diabetologia. Published online 1985:412-419. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00280883>
94. Dong X, Yao Z, Hu Y, et al. Potential harmful correlation between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with

- hypothyroidism. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4291.  
doi:10.1097/MD.0000000000004291
95. Willard DL, Leung AM, Pearce EN. Thyroid Function Testing in Patients With Newly Diagnosed Hyperlipidemia. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):287.  
doi:10.1001/jamainternmed.2013.12188
  96. Zhao M, Liu L, Wang F, et al. A Worthy Finding: Decrease in Total Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Treated Mild Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016;26(8):1019-1029.  
doi:10.1089/thy.2016.0010
  97. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: Modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6(6):451-456. doi:10.1007/s11886-004-0054-3
  98. Gierach M, Junik R. The effect of hypothyroidism occurring in patients with metabolic syndrome. *Endokrynol Pol*. 2015;66(4):288-294.  
doi:10.5603/EP.2015.0036
  99. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(6):963-969.  
doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03280.x
  100. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci*. 2003;104(1):7-15. doi:10.1042/CS20020154
  101. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4930-4937. doi:10.1210/jc.2006-0478
  102. Brenta G. Why Can Insulin Resistance Be a Natural Consequence of Thyroid Dysfunction? *J Thyroid Res*. 2011;2011:1-9. doi:10.4061/2011/152850
  103. Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(3):166-173.  
doi:10.1016/j.tem.2009.11.004
  104. Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune



- hypothyroidism - A population-based, case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(5):764-772. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x
105. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Weight loss after therapy of hypothyroidism is mainly caused by excretion of excess body water associated with myxoedema. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):99-103. doi:10.1210/jc.2010-1521
  106. Liu G, Liang L, Bray GA, et al. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: the POUNDS LOST trial. *Int J Obes*. 2017;41(6):878-886. doi:10.1038/ijo.2017.28
  107. Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Relations of Thyroid Function to Body Weight. *Arch Intern Med*. 2008;168(6):587-592. <https://jamanetwork.com/rsm.idm.oclc.org/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/414105>
  108. Onstantinidis OO. Resistin Levels Are Normal In Hypothyroidism And Remain Unchanged After Attainment Of Euthyroidism Relationship With Insulin Levels And Anthropometric Parameters. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:606-612.
  109. Rodgers J. The Johns Hopkins University School of Medicine. *Acad Med*. 2004;79(12):1203. doi:10.1097/00001888-200412000-00014
  110. Knerr I, Herzog D, Rauh M, Rascher W, Horbach T. Leptin and ghrelin expression in adipose tissues and serum levels in gastric banding patients. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(6):389-394. doi:10.1111/j.1365-2362.2006.01642.x
  111. Braçlik M, Marcisz C, Giebel S, Orzeł A. Serum Leptin and Ghrelin Levels in Premenopausal Women with Stable Body Mass Index during Treatment of Thyroid Dysfunction. *Thyroid*. 2008;18(5):545-550. doi:10.1089/thy.2007.0300
  112. Gjedde S, Vestergaard ET, Gormsen LC, et al. Serum Ghrelin Levels Are Increased in Hypothyroid Patients and Become Normalized by l-Thyroxine Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2277-2280. doi:10.1210/jc.2007-2619
  113. Altinova AE, Toruner F, Karakoc A, et al. Serum ghrelin levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2006;16(12):1259-1264.

doi:10.1089/thy.2006.16.1259

114. Kim KJ, Kim BY, Mok JO, Kim CH, Kang SK, Jung CH. Serum Concentrations of Ghrelin and Leptin according to Thyroid Hormone Condition, and Their Correlations with Insulin Resistance. *Endocrinol Metab.* 2015;30(3):318. doi:10.3803/EnM.2015.30.3.318
115. Amini P, Wadden D, Cahill F, et al. Serum Acylated Ghrelin Is Negatively Correlated with the Insulin Resistance In the CODING study. Song Y, ed. *PLoS One.* 2012;7(9):e45657. doi:10.1371/journal.pone.0045657
116. Pöykkö SM, Ukkola O, Kauma H, Kellokoski E, Hörkö S, Kesäniemi YA. The negative association between plasma ghrelin and IGF-I is modified by obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48(2):309-316. doi:10.1007/s00125-004-1635-9
117. Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, et al. Ghrelin Induces Abdominal Obesity Via GHS-R-Dependent Lipid Retention. *Mol Endocrinol.* 2009;23(6):914-924. doi:10.1210/me.2008-0432
118. Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K, Kangawa K. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: A pilot study. *Endocr J.* 2009;56(9):1119-1128. doi:10.1507/endocrj.K09E-168
119. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, et al. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1983-1993. doi:10.1172/JCI25811
120. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000;407(6806):908-913. doi:10.1038/35038090
121. Churm R, Caplin S, Barry J, Davies JS, Stephens JW, Prior SL. Acyl-ghrelin mediated lipid retention and inflammation in obesity-related Type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;481:8-13. doi:10.1016/j.mce.2018.11.004
122. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013;417:80-84. doi:10.1016/j.cca.2012.12.007
123. &NA; Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *Endocrinologist.* 1996;6(4):349. doi:10.1097/00019616-

199607000-00020

124. Stroescu RF, Mărginean O, Bizerea T, Gafencu M, Voicu A, Dorog G. Adiponectin, leptin and high sensitivity C-reactive protein values in obese children – important markers for metabolic syndrome? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(1):27-31. doi:10.1515/jpem-2018-0378
125. Peterson SJ, Shapiro JI, Thompson E, et al. Oxidized HDL, Adipokines, and Endothelial Dysfunction: A Potential Biomarker Profile for Cardiovascular Risk in Women with Obesity. *Obesity.* 2019;27(1):87-93. doi:10.1002/oby.22354
126. Belhayara MI, Mellouk Z, Hamdaoui MS, Bachaoui M, Kheroua O, Malaisse WJ. Relationship between the insulin resistance and circulating predictive biochemical markers in metabolic syndrome among young adults in western Algeria. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(1):504-509. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.019
127. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes.* 1996;45(3 SUPPL.):988-991. doi:10.2337/diabetes.45.7.988
128. D'Elia L, Strazzullo P, Iacone R, Russo O, Galletti F. Leptin levels predict the development of insulin resistance in a sample of adult men–The Olivetti Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(1):39-44. doi:10.1016/j.numecd.2018.10.003
129. Kievit P, Howard JK, Badman MK, et al. Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signaling-3 in POMC-expressing cells. *Cell Metab.* 2006;4(2):123-132. doi:10.1016/j.cmet.2006.06.010
130. Okuya S, Tanabe K, Tanizawa Y, Oka Y. Leptin increases the viability of isolated rat pancreatic islets by suppressing apoptosis. *Endocrinology.* 2001;142(11):4827-4830. doi:10.1210/endo.142.11.8494
131. Uslu S, Kebapçi N, Kara M, Bal C. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2012;4(1):113-120. doi:10.3892/etm.2012.557
132. Asakawa H, Tokunaga K, Kawakami F. Relationship of leptin level with

- metabolic disorders and hypertension in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications*. 2001;15(2):57-62. doi:10.1016/S1056-8727(00)00145-8
133. Chen Y, Wu X, Wu R, et al. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep*. 2016;6(January):1-7. doi:10.1038/srep26174
134. Guzel S, Seven A, Guzel EC, Buyuk B, Celebi A, Aydemir B. Visfatin, leptin, and TNF- $\alpha$ : Interrelated adipokines in insulin-resistant clinical and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res*. 2013;38(3):184-194. doi:10.3109/07435800.2012.760588
135. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab*. 2015;41(3):248-251. doi:10.1016/j.diabet.2014.11.009
136. Santini F, Galli G, Maffei M, et al. Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion in vivo. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(1):63-67. doi:10.1530/EJE-10-0138
137. Nillni EA. Minireview: Regulation of prohormone convertases in hypothalamic neurons: Implications for prothyrotropin-releasing hormone and proopiomelanocortin. *Endocrinology*. 2007;148(9):4191-4200. doi:10.1210/en.2007-0173
138. Araujo RL, Andrade BM, Da Silva ML, Ferreira ACF, Carvalho DP. Tissue-specific deiodinase regulation during food restriction and low replacement dose of leptin in rats. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2009;296(5). doi:10.1152/ajpendo.90869.2008
139. Butler AA, Havel PJ. Adropin and insulin resistance: Integration of endocrine, circadian, and stress signals regulating glucose metabolism. *Obesity*. 2021;29(11):1799-1801. doi:10.1002/oby.23249
140. Zang H, Jiang F, Cheng X, Xu H, Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocr J*. 2018;65(7):685-691. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0060
141. Gao S, McMillan RP, Zhu Q, Lopaschuk GD, Hulver MW, Butler AA. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in

- diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol Metab.* 2015;4(4):310-324. doi:10.1016/j.molmet.2015.01.005
142. Chang JB, Chu NF, Lin FH, Hsu JT, Chen PY. Relationship between plasma adropin levels and body composition and lipid characteristics amongst young adolescents in Taiwan. *Obes Res Clin Pract.* 2018;12(1):101-107. doi:10.1016/j.orcp.2017.03.001
  143. Kocaoglu C, Buyukinan M, Erdem SS, Ozel A. Are obesity and metabolic syndrome associated with plasma adropin levels in children? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1293-1297. doi:10.1515/jpem-2015-0117
  144. Ghoshal S, Stevens JR, Billon C, et al. Adropin: An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Mol Metab.* 2018;8:51-64. doi:10.1016/j.molmet.2017.12.002
  145. Akcılar R, Koçak FE, Şimşek H, et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(3):245-251.
  146. Faienza MF, Santoro N, Lauciello R, et al. IGF2 gene variants and risk of hypertension in obese children and adolescents. *Pediatr Res.* 2010;67(4):340-344. doi:10.1203/PDR.0b013e3181d22757
  147. Gaunt TR, Cooper JA, Miller GJ, Day INM, O'Dell SD. Positive associations between single nucleotide polymorphisms in the IGF2 gene region and body mass index in adult males. *Hum Mol Genet.* 2001;10(14):1491-1501. doi:10.1093/hmg/10.14.1491
  148. Alfares MN, Perks CM, Hamilton-Shield JP, Holly JMP. Insulin-like growth factor-II in adipocyte regulation: depot-specific actions suggest a potential role limiting excess visceral adiposity. *Am J Physiol Metab.* 2018;315(6):E1098-E1107. doi:10.1152/ajpendo.00409.2017
  149. Huang RC, Galati JC, Burrows S, et al. DNA methylation of the IGF2/H19 imprinting control region and adiposity distribution in young adults. *Clin Epigenetics.* 2012;4(1):21. doi:10.1186/1868-7083-4-21
  150. Polychronakos C, Guyda HJ, Patel B, Posner BI. Increase in the number of type II insulin-like growth factor receptors during propylthiouracil-induced hyperplasia in the rat thyroid. *Endocrinology.* 1986;119(3):1204-1209.

doi:10.1210/endo-119-3-1204

151. Maciel RMB, Moses AC, Villone G, Tramontano D, Ingbar SH. Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor II in rat thyroid follicular cells in culture. *J Clin Invest.* 1988;82(5):1546-1553. doi:10.1172/JCI113764
152. Pidchenko NS, Krasnoselskyi M V., Mitriaieva NA, et al. Insulin-Like Growth Factors in the Serum of Patients With Papillary Thyroid Cancer. *Wiad Lek.* 2021;74(8):1925-1930. doi:10.36740/wlek202108126
153. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta.* 2019;489(November 2017):183-188. doi:10.1016/j.cca.2017.10.034
154. Hekim MG, Kelestemur MM, Bulmus FG, et al. Asprosin, a novel glucogenic adipokine: a potential therapeutic implication in diabetes mellitus. *Arch Physiol Biochem.* 2021;0(0):1-7. doi:10.1080/13813455.2021.1894178
155. Miao Y, Qin H, Zhong Y, Huang K, Rao C. Novel adipokine asprosin modulates browning and adipogenesis in white adipose tissue. *J Endocrinol.* 2021;249(2):83-93. doi:10.1530/JOE-20-0503
156. Nakhaei H, Mogharnasi M, Fanaei H. Effect of swimming training on levels of asprosin, lipid profile, glucose and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Obes Med.* 2019;15(April):100111. doi:10.1016/j.obmed.2019.100111
157. Li X, Liao M, Shen R, et al. Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/7375294