

# Tiroid Fonksiyonları ile Bazal ve Dinlenme Metabolik Hızları Arasındaki İlişki

## *The Relationship Between the Thyroid Functions and Basal and Resting Metabolic Rates*

Tuba Yalçın<sup>1</sup>, H. Tanju Besler<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimagusa, KKTC

### ÖZET

Tiroid hormonlarının bireyin enerji harcamasını değiştirebildiği bilinmektedir. Özellikle serum triiodotironin (T3) düzeyinin vücutta enerji homeostazının metabolik kontrolünde etkin olduğu düşünülmektedir. Ancak bu etkinin altında yatan mekanizma tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu derleme yazıda tiroid hormonlarının bazal ve dinlenme metabolik hızları ile ilişkisi incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Bazal metabolik hız, dinlenme metabolik hızı, tiroid hormonları

### ABSTRACT

It is known that thyroid hormone can modulate energy expenditure. Especially serum triiodothyronine (T3) is thought to be effective in metabolic control of energy homeostasis. However, the exact mechanisms that underlie this effect in adults remain unclear. In this review the relationship between thyroid hormones and basal and resting metabolic rates were reviewed.

**Keywords:** Basal metabolic rate, resting metabolic rate, thyroid hormones

### GİRİŞ

Tiroid bezi boynun ön bölümünde trakeanın her iki tarafına yerleşmiş, iki lob ve istmus denilen bağlayıcı bir kısımdan oluşmaktadır. İşlevsel birimleri, içi kolloid ile dolu küresel foliküllerdir. Bu hücrelerin hemen yakınında daha seyrek olarak bulunan ve kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler bulunmaktadır (1,2).

Tiroid bezi bir endokrin bezdir, foliküler hücrelerinden iki hormon üretir ve dolaşıma salgılar. Bu hormonlardan birine tiroksin (T4), diğerine triiodotironin (T3) ismi verilir. Aminoasit türevleri olan ve tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonu sonucu oluşan bu hormonlar, genel metabolik aktivitenin denetiminden sorumludur (3).

T4'ün yarılanma ömrü 4-7 gün iken, T3'ün

yaklaşık 1 gündür. Bu nedenle T3, biyolojik olarak daha aktiftir. Hücre içinde T3 hormonu etkili olduğundan T4 hücreye girmeden önce T3'e dönüşmektedir (3). T3 ve T4 sentezi için iyoda gereksinim vardır. T3'ün çoğunluğu, T4'ün T3'e dönüşümü ile oluşmaktadır (4). Foliküler hücre kolloid içinde tiroglobulini ve enzimleri sentezler. İyot, hücre içine Na<sup>+</sup> ile birlikte (co-transport) taşınır. Enzimlerin iyodu tiroglobuline eklemesiyle T3 ve T4 oluşur. Hücre içi, lizozomal enzimler T3 ve T4'ü proteinden ayırır. Serbest T3 ve T4 dolaşıma verilir ve tiroglobulin tekrar hücreye döner (5).

Tiroid bezinin çalışması beyinde bulunan ve hipofiz adı verilen bir bezden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) ile kontrol edilir. Kan dolaşımındaki tiroid hormonları (T3 ve T4)

#### İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Tuba Yalçın

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sıhmanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: tuba.yalcinordu@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 27.06.2016

Kabul tarihi/Accepted: 03.08.2016

azalınca hipofizden TSH salgısı artar ve bu hormon tiroid bezinden tiroid hormon salgısını artırır. Tersine, eğer dolaşımda T3 ve T4 artarsa, hipofizden TSH salgılanması azalır (1,2).

Tiroid bezi, hormon depo edebilen tek endokrin bezdir. Tiroid hormonları folikül içindeki kolloidde T4 şeklinde 100 gün yetecek miktarda depo edilmektedir. Kana yaklaşık %80 oranında T4, %20 oranında T3 salgılanmaktadır. Serum T3'ün yarısı tiroid bezi dışında T4'den deiyodinasyonla oluşur. Karaciğer, böbrek, kas ve deride deiyodinasyon aktiftir (5).

Tiroid hormonları plazmada proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Dolaşımda tiroid hormonlarının %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlıdır. Bağlı şekil biyolojik olarak inaktiftir, ancak çok çabuk serbest hale geçebilmektedir. T4'ün %80'i, T3'ün ise %60'ı tiroksin bağlayıcı globülin (TBG)'e bağlı olarak, geri kalanlar ise transtretin (TTR), prealbümin ve albümine bağlı olarak taşınmaktadır (5).

Bunun yanında T3 nükleer reseptör gibi davranış gen ekspresyonunu düzenlemektedir. T3, normal beyin gelişimi için çok önemlidir ve yetişkinlerde metabolizma üzerinde etkisi vardır (4). Bu derlemenin amacı tiroid hormonlarının bazal ve dinlenme durumundaki metabolik hız üzerindeki etkisini incelemektir.

### **Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri:**

**a. Karbonhidrat Metabolizmasına Etkisi:** Bağırsaklardan glukoz emilimini hızlandıran tiroid hormonları, karbonhidrat dönüşümünü etkileyerek glikolizi uyarmaktadır. Hepatositlerde epinefrinin glikojenolitik ve glikonejenik etkilerine olan duyarlılığını artıran T3, hepatik glukoz üretimini de dolaylı olarak etkilemektedir ve kas hücreleri tarafından glukozun kullanımını artırmaktadır (6). Normal olarak insülin salınımına neden olan uyarılara karşı pankreasın  $\beta$  hücrelerinin duyarlılığını artıran tiroid hormonları, insülin salgılanması için gereklidir (1).

**b. Yağ Metabolizması Üzerindeki Etkileri:** Tiroid hormonları, hormona duyarlı lipaz aktivitesini uyarak, yağ dokusundan serbest

yağ asitlerinin açığa çıkışını artırmaktadır. Yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırmakta ve serum triaçilgliserol düzeyini azaltmaktadır (7). Kolesterolün bağırsaklardan emilimini azaltan ve LDL'ye dönüşümünü etkileyen tiroid hormonları, kolesterolden safra asitlerinin dönüşümünü artırarak serum kolesterol düzeyini azaltmaktadır. Tiroid hormonu ayrıca şilomikron klirensini de artırmaktadır (8). Bu nedenle hipertroidizmde lipid dönüşümü (adipoz dokudan yağ asidi sentez ve oksidasyonu) artarken, hipotroidide ise kan kolesterol ve trigliserit (TG) düzeyi artmaktadır (1). Meisinger ve arkadaşlarının (9) çalışmasında da benzer sonuçlar rapor edilmiş, cinsiyetten bağımsız olarak TSH ve kan TG düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir.

**c. Protein Metabolizması Üzerindeki Etkileri:** Fizyolojik dozlarda, proteinlerin sentez hızını özellikle normal bir protein sentezi için gerekli olan oksidatif tepkimeler ile ilgili enzimlerin sentez hızını artırarak pozitif azot dengesi oluşturmaktadır. Hipotroidi durumunda katabolik etki gösteren bu hormonlar, kaslar başta olmak üzere protein dönüşümünü (kaslardan amino asit salınımı, protein yıkımı ve daha az sayıda da olsa protein sentezi ve üre oluşumu) hızlandırarak negatif azot dengesine yol açmaktadır. T3, sırasıyla epinefrin, norepinefrin, glukagon, kortizol ve büyüme hormonunun glukoneogenez, lipoliz, ketogenez ve proteoliz üzerindeki uyarıcı etkisini artırmaktadır (2,3).

**d. Büyümeye Olan Etkileri:** DNA ve RNA sentezi ile doku büyüme etmenlerinin sentezlerini hızlandıran tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Hipofize doğrudan etki ederek büyüme hormonunun gen ifadesini uyardıkları ve büyüme hormonu sentezini hızlandırdıkları belirlenmiştir (2,3).

**e. Enerji Metabolizması Üzerindeki Etkileri:** Tiroid hormonlarının enerji homeostazı ile ilişkisine dair ilk yayın 1895 yılında Magnus Nevy tarafından sunulmuştur (10). O yıllardan bu yana yapılan çalışmalardan elde edilen veriler tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerinde etkili olduğu hipotezini desteklemektedir (11,12). Tiroid hormonlarının pek çok hücrel süreci etkileyerek

vücuttaki enerji harcanımı üzerindeki etkisi artık kesin olarak kabul edilmektedir. Ancak, T3'e duyarlı hangi süreçlerin enerji harcanımı üzerinde daha etkili olduğu henüz bilinmemektedir (13-15).

Bu hormonların en çarpıcı etkinliği, organ ve dokularda hücrel tepkimeleri hızlandırmalarıdır. Tiroid hormonlarının etkisi ile bazal metabolik hız artmaktadır. Hormonal etki ile büyümenin hızlandığı ve ATP oluşumu ile yıkımın artmasına bağlı olarak oksijen ve enerji tüketiminin arttığı gözlenmektedir. Tiroid hormonları ATP dönüşümünü uyararak hücrel metabolik hızı etkilemektedir (2,3).

Enerji kullanıldığında ısı açığa çıkmaktadır. Isı üretim hızı, metabolik hız ile doğru orantılıdır, bu nedenle ısı üretiminin ölçümü metabolik hızı vermektedir. Uyanık durumda hayati işlevleri devam ettirmek için gerekli en düşük enerji miktarına ise bazal metabolik hız (BMH) adı verilmektedir (13,16). Birçok etmen metabolik hızı etkilemektedir. Tablo 1'de metabolik hızı etkileyen etmenler özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Metabolik hızı etkileyen etmenler (10,16-20)

<b>Fiziksel aktivite</b>	3-4 saat zorlu egzersiz, günlük harcanan enerjiyi 2 kat artırır.
<b>Diyete bağlı termogenez</b>	Beslenme BMH'ı %25-40 artırır. Diyet kısıtlandığında BMH %20-30 azalır.
<b>Cinsiyet</b>	Kadınlarda BMH erkeklere göre %10-15 daha azdır.
<b>Boy</b>	Boy uzunluğu arttıkça BMH artar.
<b>Ağırlık</b>	Ağırlık arttıkça, BMH artar.
<b>Uyku</b>	BMH, uykuda %10-15 daha azdır.
<b>Vücut ısısı</b>	Vücut ısısı arttıkça BMH artar.
<b>Çevre ısısı</b>	Çevre ısısı düştükçe BMH artar.
<b>İklim</b>	Tropikal iklimlerde BMH, kutuplara göre %10-15 azalır. Bu fark soğuk iklimlerde TSH düzeyinin daha yüksek olması ile ilişkilendirilmektedir.
<b>Büyüme hormonu</b>	Hücre metabolizmasını uyararak BMH'ı %15-20 artırır.
<b>Gebelik</b>	Gebelik süresince BMH artar.
<b>Yaş</b>	Yaşlanma ile BMH azalır.
<b>Tiroid hormonu</b>	Tiroid hormon düzeyinin artması, BMH'ı artırır.

Organizma ısı üretimi ve kaybını normalde bir denge halinde tutmaya çalışır. Organizmada ısı üretimi veya termogenez zorunlu (obligatory) veya seçimli (facultative) olmak üzere iki yolla gerçekleşmektedir. Zorunlu termogenez, alınan

besinlerin biyokimyasal reaksiyonu sonucu sağlanmaktadır. Besinlerin içerdiği enerji ısı üretiminde önem taşımaktadır. Eğer zorunlu termogenez ile vücut ısısını sürdürmekte organizma yetersiz kalır ise, vücutta ısı koruma mekanizmaları (deride vazokonstriksiyon vb.) ve ek termojenik mekanizmalar (iskelet kaslarının ritmik kasılması, titreme) devreye girer. İnsanlarda, soğuk çevreye yanıtta, ısı üretimini artırmanın yolu titremedir. Eğer soğuk devam ederse, seçimli termogenez devreye girer. Organizma fazla ısı gereksinmesini, belirli dokulardaki (kahverengi adipoz doku, iskelet kasları gibi) metabolik aktivitenin artmasından sağlar (21,22). Isı merkezindeki ısı düzeyi, hedeflenen ısı düzeyinin (set-point) üzerine çıkarsa, organizma ısı kaybını artıran mekanizmaları (solunum sayısında artma, terleme, deride vazodilatasyon, periferi soğutma ile ilgili davranışlar vb.) harekete geçirir (23,24).

Isı üretimini artırdıkları için tiroid hormonlarına "kalorijenik" de denilmektedir. Bu nedenle hipotroidizmde soğuğa karşı tolerans azalmakta iken hipertroidizmde aşırı ısı üretimine bağlı olarak vücutta terleme görülmektedir. Tiroid hormonunun oksidatif metabolizma üzerindeki etkisi sadece sabit vücut ısısı olan canlılarda görülmektedir ve kalorijenik etkinin termoregülasyon ile ilişkili olduğu düşüncesini doğrulamaktadır (23).

T3 ise hem ısı üretimi hem de ısının korunmasına katkıda bulunmaktadır (14). T3'ün metabolik etkisi gecikmeli ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle T3 üretimi artmış olsa bile soğuğa hızla uyumda kullanılamamaktadır (19). T3'ün titreme yanıtındaki rolü muhtemelen dokunun sempatik uyarıya hassasiyeti ile sınırlıdır. Sempatik uyarıya duyarlılığın sürdürülebilmesinde titreme yanıtı için gerekli olan enerjinin sağlanabilmesi amacıyla karbonhidrat ve yağ depoları kullanılmaktadır (22). Titremenin olmadığı devamlı termogenezde, ısı üretiminin artması ve korunmasında sempatik sinir sistemi ile uyumlu olarak T3 üretiminin arttığı görülmektedir (19).

Dinlenme metabolik hızı (DMH), sıcaklığın 20-25°C olduğu bir ortamda bireyin dinlenme pozisyonunda harcadığı enerjidir. Bazal metabolizma hızından farklı olarak sabah

saatlerinde ve açlık durumunda ölçülmesi gerekmemektedir. Bu nedenle DMH bir önceki öğünün termik etkisini de içermektedir (25). Dinlenme metabolik hızı, zorunlu termogenezin iyi bir ölçüsüdür ve ötiroidi olan bireylerde tiroid hormon düzeyine son derece duyarlıdır (17,26). Kronik tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalar ile yapılan bir çalışmada bireylere verilen tiroksin (T4) dozunda yapılan değişiklikler sonucunda dinlenme enerji harcaması ile T4 düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu ancak, bireylerin plazma T3 düzeylerinin değişmediği belirlenmiştir. Buna bağlı olarak da yetişkin bireylerdeki enerji harcaması mekanizmasında T4 düzeyinin etkili olduğu rapor edilmiştir (26).

Dinlenme metabolik hızı (DMH), çoğunlukla yağsız vücut kütlesi ile ilişkili olup, toplam enerji harcamasının başlıca bileşenidir. Bu nedenle obezite ve enerji metabolizması için önemlidir. Plasqui ve Kester (27), adipozitede üretilen leptin hormonunun DMH'yi etkilediğini belirtmişlerdir. Leptin hormonu enerji depolarının büyüklüğü ile ilgili merkezi sinir sistemine geri bildirim sağlamak ve böylece besin alımı ve enerji tüketimi homeostazı kontrolünde rol almaktadır (28). Leptinin TSH'ın hipotalamik üretimini değiştirebildiği düşünülmektedir (29). Iossa ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada hipotroidik ratlarda T3 eksikliğinde, artmış serum leptin düzeyine rağmen enerji ve lipid dengesinin korunamadığı rapor edilmiştir. T3 tedavisi uygulandığında ilk günden itibaren oksijen tüketimi artarken, besin alımı bir haftanın ardından artmıştır. Bu da T3'ün besin alımı üzerinde dolaylı bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Ayrıca T3 ve leptin (leptin düzeyi hipotroidi durumunda yüksek, hipertroidi durumunda düşüktür) arasında ters bir ilişki olduğu da düşünülmektedir. Diğer bir olası görüş de adipoz dokudan leptin üretimini baskılayan adreno reseptörlerin duyarlılığını ve etkisini artırmak suretiyle bu etkiyi gösterdiği şeklindedir (30).

Besinlerdeki enerji vücutta büyük ölçüde ATP şeklinde alınmaktadır ve hemen hemen tüm yaşamsal süreçlerde kullanılmaktadır. ATP sadece hücresel süreçlerde enerji olarak kullanılmaz, ATP'nin parçalanmasıyla aynı zamanda ısı

da açığa çıkar. ATP'nin sentezi ve kullanımı aşamalarında, enerjinin bir kısmı bu dönüşüme girerken ısı olarak kaybolmaktadır. Bu nedenle diğer koşullar sabit olduğunda ATP'nin daha fazla kullanımı, daha fazla ısı üretimine neden olmaktadır (31).

Hipertroidizm durumunda neredeyse tüm metabolik yollar hızlanmakta ve bunun sonucunda ATP dönüşümü ve ısı üretimi artmaktadır. Tüm makro besin öğelerinin (protein, yağlar ve karbonhidratlar) hem anabolik hem de katabolik yolları hızlanmaktadır. Bununla birlikte tiroid hormonu Na/K ATPaz sentezini hızlandırarak ATP tüketimini artırmakta ve termojenik bir etkinin oluşmasına neden olmaktadır (23).

T3, tüm hücrelerin iyonik bütünlüğünü korumada işlevi olan Na/K ATPaz enzim aktivitesinin de içinde olduğu ATP bağımlı süreçleri hızlandırmakta ve kullanılan oksijenin verimliliğini azaltmaktadır. Normal bireylerde Na/K ATPaz aktivitesinin dinlenme durumundaki oksijen tüketiminin yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (32). Bu enzimin aktivitesi hipertroidi olan bireylerde azalmaktadır ve sentezi tiroid hormon tarafından hızlandırılmaktadır. Bir dizi diğer metabolik reaksiyon da T3 tarafından hızlandırılmaktadır ve ATP dönüşümünün artmasına bağlı olarak da oksijen tüketimi artmaktadır (19).

Tiroid hormonunun metabolik hız üzerindeki etkisi 100 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Tiroid hormonunun olmaması durumunda bazal metabolik hız veya dinlenme metabolik hızı en az %30 oranında azalmaktadır. Bu da vücudun ısı homeostazı için gerekli olan zorunlu termogenezin %30'unun tiroid hormonuna bağlı olduğunu göstermektedir (33). Bununla birlikte tiroid hormonu seçimli termogenez için de önemli bir hormondur. Bu hormonun eksikliğinde kahverengi adipoz dokudaki termojenik yanıt büyük ölçüde azalmaktadır (23). Kahverengi adipoz doku, yenidoğan için önemli bir ısı kaynağıdır ve yetişkin bireylerde daha az oranda bulunmaktadır. Adipoz dokunun bu şekli özellikle mitokondri zengin olması nedeniyle kahverengidir. Kahverengi adipoz dokudaki mitokondri, ayrırcı

Uncoupling protein 1 (UCP-1) içermektedir ki bu da mitokondriye daha fazla miktarda yağ asidi oksitleyebilme imkanı vermektedir. Bu şekilde ADP'nin kullanılabilirliği sınırlanmakta ve daha yüksek miktarda ısı açığa çıkmaktadır (19). Tiroid hormonları, mitokondriyal ayırıcı Uncoupling proteinlerin (UCPs) ekspresyonunu artırmaktadır. Bu etkiyi, beyin, gonad ve dalak dışındaki tüm dokularda göstermektedir (4). T3 ile birlikte sempatik nörotransmitter olan norepinefrin de UCP-1 sentezine neden olmakta ve ortak etkileşimlerinin sonucunda bu mitokondrial proteinin üretimi 3-4 kat artmaktadır. Buna ek olarak, T3 depo trigliseritlerden yağ asidi salınımını sağlamak için norepinefrinin etkinliğini artırmaktadır ve bu şekilde ısı üretimi için yakıt sağlamaktadır (19).

Tiroid hormonunun kahverengi adipoz dokunun termojenik işlevi üzerindeki etkisine ilişkin bir başka kanıt da tip 25'iyodotironin de iyodinaz (D2) enziminin ortamda bol miktarda bulunmasıdır. Bu enzim kahverengi adipoz dokuda termogenez gerekli olduğunda sempatik sinir sistemini aktive etmekte ve intraselüler T3 düzeyini artırmaktadır. Kahverengi adipoz dokunun termojenik potansiyelini gerçekleştirebilmesi için T3 düzeyinin artması gerekmektedir (19,23). Yalnız T3 veya yalnız norepinefrin, BMH'ı 2 kat artırırken, ikisi bir arada verildiğinde BMH 20 kat artmaktadır (10).

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, tiroid hormonları olan T4 ve T3'ün enerji metabolizmasında önemli rol oynadığı bilinmekle birlikte enerji homeostazının metabolik kontrolünde T3'ün daha etkin olduğu düşünülmektedir. Vücudun enerji gereksinmesini belirleyen, bireyin fiziksel aktivite durumu ve dinlenme enerji gereksinimidir. Tiroid hormonları birçok metabolik yolaktaki rolleri ile bazal metabolizma hızını belirlemektedir. Periferik tiroid hormon ve TSH düzeylerinin artması, vücudun enerji harcamasını artırmada bir adaptasyon süreci olabilir. Serum T3 düzeyinin, bazal metabolik hız ve dinlenme metabolik hızı ile pozitif ilişkili olduğu bilinmesine rağmen bu mekanizmanın altında yatan yollar tam olarak

anlaşılmış değildir. Bu konuda yapılacak daha fazla insan çalışmalarına gereksinme vardır.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Özata M. Tiroid bezinin görevleri ve tiroid hormonları. 10 Nisan, 2016. Erişim: <http://www.tiroit.org>
2. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. Tiroid Hormonları. Onat T, Emerk K, Sözmen EY, editörler. İnsan Biyokimyası. 2. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006. s.517-520.
3. Frary CD, Johnson RK. Energy. Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krause's Food and The Nutrition Care Process. 13th ed. USA: Elsevier, 2012. s. 22-35.
4. White BA, Porterfield SP. The thyroid gland. In: White BA, Porterfield SP, editors. Endocrine and Reproductive Physiology. 4th ed. Philadelphia: Elsevier;2013.p. 129-147.
5. Vasudevan DM, Sreekumari S. Thyroid hormones. Textbook of Biochemistry 2004. Jaypee, 4. edition, New Delhi.
6. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle — new insights and potential implications. Nat Rev Endocrinol 2014;10(4):206–214.
7. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, Thompson MP. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis and thermogenesis in the rat. J Clin Invest 1991;87(1):125-132.
8. Weintraub M, Grosskopf I, Trostanesky Y, Charach G, Rubinstein A, Stern N. Thyroxine replacement therapy enhances clearance of chylomicron remnants in patients with hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999;84(7):2532-2536.
9. Meisinger C, Ittermann T, Tiller D, Agger C, Nauck M, Schipf S, et al. Sex-specific associations between thyrotropin and serum lipid profiles. Thyroid 2014;24:424-432.
10. Krotkiewski M. Thyroid hormones in pathogenesis and treatment of obesity. Eur J Pharmacol 2002;440:85-98.
11. Danforth E Jr, Burger A. The role of thyroid hormones in the control of energy expenditure. Clin Endocrinol Metab 1984;13(3):581-595.
12. McAninch EA, Bianco AC. Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. Ann N Y Acad Sci 2014;1311:77-87.
13. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. Thyroid 2008;18(2):141-144.
14. Reinehr T. Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol 2011;316:165-171.
15. Onur S, Haas V, Bosy-Westphal A, Hauer M, Paul T, Nutzinger D, et al. L-Tri-iodothyronine is a major determinant of resting energy expenditure in underweight patients with anorexia nervosa and during weight gain. Eur J Endocrinol 2005;152:179-184.
16. Cantekinler E, Gökbel H. Metabolik hız ve tayini. Genel Tıp Dergisi 1998;8(1):49-53.
17. Sjödin AM, Forslund AH, Westerterp KR, Andersson AB, Forslund JM, Hambræus LM. The influence

- of physical activity on BMR. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:85-91.
18. Ravussin E, Bogardus C. A brief overview of human energy metabolism and its relationship to essential obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:242-245
  19. Goodman HM. Thyroidgland. In: Goodman HM, editor. *Basic Medical Endocrinology*. 4th ed. Worcester, USA: Elsevier;2010. p.231-233.
  20. Coss-Bu JA, Mehta NM. Energy metabolism. *Encyclopedia of Food and Health* 2016:503-510.
  21. Acheson KJ, Ravussin E, Wahren J, Jequier E. Thermic effect of glucose in man. Obligatory and facultative thermogenesis. *J Clin Invest* 1984;74:1572-1580.
  22. Tan CY, Ishikawa K, Virtue S, Vidal-Puig A. Brown adipose tissue in the treatment of obesity and diabetes: Are we hot enough? *J Diab Invest* 2011;2(5):341-350.
  23. Silva JE. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;139:205-213.
  24. Dollberg S, Demarini S, Donovan EF, Hoath SB. Maturation of thermal capabilities in preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:47-51.
  25. Knutson KL, Spiegel K, Penev P. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11(3):163-178.
  26. Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1118-1125.
  27. Plasqui G, Kester ADM, Westerterp KR. Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity and leptin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:338-343.
  28. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-770.
  29. Lloyd RV, Jin L, Tsumanuma I, Vidal S, Kovacs K, Horvarth E, et al. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary* 2001;4:33-47.
  30. Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, Barletta A, Liverini G. Fat balance and serum leptin concentration in normal hypothyroid and hyperthyroid rats. *Int J Obes* 2001;24:417-425.
  31. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid* 1995;5:481-492.
  32. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Ann Rev Physical* 2000;62:439.
  33. Bianco AC, Silva JE. Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of Brown adipose tissue. *J Clin Invest* 1987;79:295-300.