

**T.C.  
S.S.K.  
İSTANBUL EĞİTİM HASTANESİ  
III. Dahiliye Kliniği  
Ŗef: Uz.Dr.Burhan Bedir**

**DIABETES MELLİTUSTA  
TRİİODOTİRONİN, TİROKSİN, TİROİD STİMULAN HORMON  
DÜZEYLERİ, KLİNİK ANLAMI**

**( Uzmanlık Tezi )**

**Dr.Savaş Tuna**

## Ö N S Ö Z

*Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan değerli Şefim Uz.Dr.Burhan Bedir'e,*

*Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Şef yardımcıları Uz.Dr.İskender Dik ve Uz.Dr.Fusun Erdener'e, Başasistanlar Uz.Dr.Ayşe Uygun ve Uz.Dr.Ersan Sander'e, Uz.Dr.Mine Besler'e, Uz.Dr.Halil Tepret'e, Uz.Dr.Neşe İmeryüz'e,*

*Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Hastalarımızın izlenmesinde yardımlarını gördüğüm tüm servis hemşirelerine teşekkürlerimi sunarım.*

*Ayrıca dört yıllık uzmanlık eğitimimin geçtiği SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Başhekimi Op.Dr.Mücahit Atmanoğlu'na saygılarımı sunarım.*

**Dr.Savaş Tuna**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> _____	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> _____	3
- Diabetes Mellitus_____	3
- Tiroid Glandı ve Tiroid Hormonları_____	4
- Nontiroidal Hastalıklarda Tiroid Fonksiyonları_____	5
<b>MATERYAL VE YÖNTEM</b> _____	11
<b>BULGULAR</b> _____	11
<b>TARTIŞMA</b> _____	21
<b>SONUÇ VE ÖZET</b> _____	21
<b>KAYNAKLAR</b> _____	21

# GİRİŞ VE AMAÇ

---

Diabetes Mellitus, (Şekerli Diabet) kanda glikoz düzeyinin yükselmesi ile kendini gösteren ve birçok sistemi ilgilendiren klinik bulguları, komplikasyonları olan kronik, düşkünleştirici bir metabolizma hastalığı olarak tanımlanır. En göze çarpıcı biçimde bozulan karbonhidrat metabolizması olmakla birlikte yağ ve protein metabolizmasında da bozukluklar vardır. Hastalığa yol açan esas kusur insülin eksikliğidir. Bu insülin eksikliği mutlak olabileceği gibi nisbi de olabilir.

Kronik bir hastalık olan Diabetes Mellitus'ta yapılan çalışmalarda tiroid hormon konsantrasyonlarında farklılıklar olduğu görülmüş ve diabetin tiroid fonksiyonlarında değişikliklere sebep olduğu kanısına varılmıştır.

Diabetteki bu değişmeler düşük  $T_3$ , artmış reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ), düşük, normal veya artmış  $T_4$  ve genellikle normal TSH'dır(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Diabetteki bu değişiklikler iki nedene bağlanmıştır. Bunlardan biri periferde  $T_4$ 'den  $T_3$  oluşumunun azalması(1,4,6,13,14,15,16,17) diğeri de TSH salınımının hipotalamik düzeydeki bozukluğudur(7,11,13,18,19).

Yapılan çalışmalarda hastanede yatan hastaların % 40-70'inde, gerçek bir tiroid patolojisi olmadığı halde tiroid hormonlarının bir veya birkaçında bozukluk olduğu gösterilmiştir(20,21). İntrensek bir tiroid hastalığı olmaksızın tiroid indekslerinde görülen bu bozukluklar "euthyroid sick syndrome" başlığı altında toplanmıştır. Buna bağlı olarak birçok araştırmacı Diabetes Mellitus yanı sıra, anoreksia nervosa, malnutrisyon, hepatit, siroz, renal hastalıklar, akut myokard infarktüsü, ilerlemiş kalp yetmezliği, uzun süren ateş gibi tiroid dışı hastalıklarda da benzer şekilde tiroid parametrelerinde değişiklikler saptamışlardır.

Bu hastalarda tiroid parametrelerindeki bu değişikliklere karşın ötiroid görünümde olup, ortaya çıkan  $T_3$  değerindeki düşüklük, organizmanın adeptif bir mekanizması olarak, metabolizmanın düşük tutulması ve oksijen gereksinmesinin azaltılmasına yönelik bir durum olarak değerlendirilmektedir(8).

Diabette görülen tiroid parametrelerindeki bu değişikliklerin hipergliseminin derecesi ile direkt paralellik göstermediği, ketoasidozis ve uzamış katabolik safhanın varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(22).

Periferde  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e konversiyonu sağlayan  $T_{4.5}^1$  deiodinaz enziminin diabette defekt gösterdiği saptanmıştır(6,13,18,23,24). Ayrıca diabette  $T_4$  ve  $T_3$  düzeylerini restore etmek için uygulanan tiroid hormon terapisine son derece direnç olduğu görülmüştür(25). Tiroid dışı hastalıklarda görülen bu değişikliklere bakarak tiroid hormonuyla replasman tedavisi gereksizdir(7,26).

Bu çalışmada Diabetes Mellitusta  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH düzeylerinin bir-kez daha gözden geçirilmesi ve sonuçların klinik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## GENEL BİLGİLER

---

### DIABETES MELLİTUS:

Diabetes Mellitus sık rastlanan bir hastalıktır. Yaşla görülme sıklığı artar. 55-65 yaşları arasında 100 kişiden 7-8 kişinin açık diabeti olduğu tahmin edilmektedir. Ortalama yaşam süresinin uzaması, nüfusun gittikçe yaşlanması, yaşam şartlarının düzelmesi ile aşırı kalorili beslenme gibi nedenler ile diabetes mellitusun sıklığı giderek artmaktadır.

Diabetin en sık görülen, kitle sağlığı yönünden problem oluşturanları Tip 1 ve Tip 2 diabetlerdir.

Şişmanlık ile Tip2 diabet arasında karşılıklı sıkı bir ilişki vardır. Genellikle orta yaşlarda başlayan erişkin diabetin görülme sıklığı % 1 civarındadır. Bu tip diabetin gelişmesi birkaç döneme ayrılır. Bu dönemler pre-diabet dönemi, glukoz toleransın azaldığı dönem ve klinik diabet dönemleridir.

Tip 1 diabetin görülme oranı kabaca % 0.1'dir. Çocuklarla gençlerde, çoklukla büyüme çağında ortaya çıkan bir diabetdir. Daha ileri yaşlarda da aynı özellikleri gösteren diabet ortdaya çıkabilir, ancak bunların oranı düşüktür. Tip 1 diabetin belli başlı özellikleri, ani başlaması, ketoasidoza eğilim göstermesi, pankreasta insülin rezervinin çok az olması, kanda-

ki insülin düzeyinin çok düşük bulunmasıdır. Bu hastalar genellikle zayıftırlar.

Tip 1 ve Tip 2 diabetin yanı sıra diabetin değişik şekilleri de mevcuttur (Tablo 1).

*Tablo 1 : Diabetin Sınıflandırılması*

- Jüvenil Tip Diabet, Tip 1 Diabet, İnsüline bağımlı diabet
- Erişkin çağda başlayan diabet, Tip 2 Diabet, İnsüline bağımlı olmayan diabet
- Gençlerin erişkin tipi diabeti (Maturity onset diabetes of youth, MODY)
- İnsülin reseptör yetersizliğine bağılı diabet ve Acanthosis Nigricans
- Familiyal otoimmuniteye bağılı diabet
- Proinsülinin insüline dönüşmesindeki bozukluğa bağılı diabet
- İnsülin yapısındaki konjenital bozukluğa bağılı diabet
- Sekonder diabet

Diabetes mellitusu genel hatlarıyla tanımladıktan sonra bu çalışmadaki tiroid hormonlarıyla direkt alakalı olan tiroid glandından bahsetmek gerekirse;

### **TİROİD GLANDI VE TİROİD HORMONLARI:**

Erişkin bir insanda tiroid glandı 20-25 gram ağırlığındadır. Histolojik incelemede tiroidin foliküllerden oluştuğu görülür. Foliküllerin içi kolloid adı verilen proteinli bir madde ile doludur. Kolloidin yapısında, iyotlanmış bir glikoprotein olan tiroglobulin önemli yer tutar. Tiroglobulin içinde iyotlanmış ve henüz iyotlanmamış tirozin molekülleri yer alır. Tiroglobulin folikül hücreleri tarafından yapılarak lümene atılır. Bu foliküllerin arasında kalsitonin hormonu salgılayan C hücreleri veya diğer adı ile parafoliküler hücreler bulunur.

Tiroid hormonlarının yapımında gerekli olan iyodun tiroid glandı tarafından tutulması, tiroid hormonlarının yapımı ve kana verilmesi tirootropik hormon (TSH: Tiroid stimulan hormon) etkisi altında gerçekleşen olaylardır.

Günlük iyot ihtiyacı 100-200 mikrogramdır. Vücuda giren iyodun hemen hemen üçte biri tiroid glandı tarafından tutulmakta, geri kalanı ise idrarla atılmaktadır.

Tiroidin folikül sisteminden Tiroksin ( $T_4$ , Tetraiodotironin) ve Triiodotironin ( $T_3$ ) denen amin yapısında iki hormon çıkar.

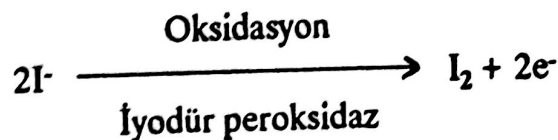
Günde ortalama 80-100 mikrogram  $T_4$  tiroid bezinden kana verilir. Kanda dolaşan  $T_3$ 'ün ise ancak üçte biri tiroidden doğrudan salgılanır. Geri kalanı,  $T_4$ 'ün periferde  $T_3$ 'e dönüşmesi sonucu oluşur.

Tiroid'in Feed-back mekanizmasında üç ana unsur söz konusudur. a) Hipotalamus, b) Hipofiz, c) Tiroid bezi. Bu merkezlerden sırasıyla TRH, TSH ve dolaşımdaki tiroid hormonları salgılanır.

Tiroid hormonlarının yapımı ve üretimi dört aşamada incelenebilir.

Birinci aşamada; yiyecek ve içeceklerle alınan iyon halindeki iyodun folikül hücreleri tarafından aktif olarak uptake'i folikül hücresi içinde ve folikül lümeni içindeki kolloidde iyodun biriktirilmesi süreci vardır.

İkinci aşamada; iyodür peroksidaz enzimi aracılığıyla iyodürün oksidasyon ile iyot haline dönüşmesi gerçekleşir.





Üçüncü aşamada, iyodun tirozin molekülüne girmesi (iyodinasyon) ve iyotlu tirozinlerin eşleşmesi (Coupling) olayları vardır.

Tiroksinin sentezi ve yapılmış tiroksinin kolloid içinde saklanması tiroglobulin molekülünün işlevleridir.

Dördüncü aşamada, tiroglobulinden proteolitik enzimler aracılığıyla  $T_3$  ve  $T_4$  hormonları ayrılırlar. Serbest kalan  $T_3$  ve  $T_4$  hormonları pinositoz ile folikül lümeninden tiroid hücrelerince alınarak kana salgılanırlar.

Tiroide hormon yapımı, ön hipofizden çıkan TSH'un kontrolü altındadır. Hipotalamustan çıkan üç aminoasitten oluşmuş TRH'da ön hipofizden TSH çıkışını uyarır. Tiroidden çıkan  $T_4$  ve  $T_3$  hormonları ise ön hipofizden TSH çıkışını durdurmaktadır(27).

Kanda  $T_4$  düzeyi 8-12 mikrogram/100 ml kadardır.  $T_3$  düzeyi ise 80-200 nanogram/100 ml dolayındadır. Tiroid hormonlarının etkisi, bu hormonların hücre içine girmesi ile başlar. Ancak bu arada hormonların yıkımı da başlamış olur. Tiroksinin yarı ömrü 6-8 gün, triiodotironinin yarı ömrü 1-2 gündür.  $T_4$ 'ün etkisi yavaştır. Geç başlar ve uzun sürer.  $T_4$ 'ün etkilerinin görülmesi için geçen süre 3-5 gün,  $T_3$  için ise bu süre 8-12 saattir.

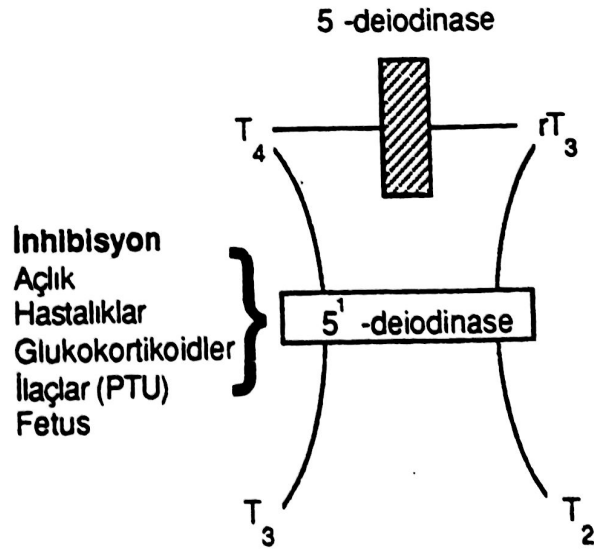
$T_4$  metabolizmasında ana metabolik yol  $T_4$ 'ün sırasıyla  $T_3$ , DIT, MIT'lere deiyodinasyonudur(18). Bu olay karaciğer, böbrekler ve diğer dokularda geçer. Deiyodinasyon (Şekil 1) ve sülfür veya glukuronik asitle konjugasyon iyodotironinlerin metabolizmasında iki ana yoldur(28).

Genellikle  $T_3$ 'ün aktif tiroid hormonu olduğu  $T_4$ 'ün ise bu aktif hormonun bir ön maddesi olarak görev yaptığı kabul edilmektedir(2,27,29,30).

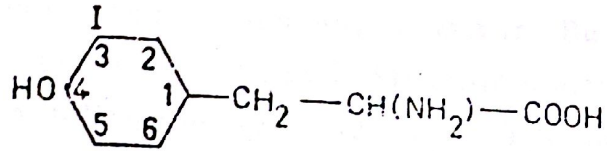
$T_4$  periferde  $T_3$ 'e dönüşebileceği gibi biyolojik bakımdan inaktif olduğu varsayılan reverse  $T_3$  ( $rT_3$ )'e de dönüşebilir. Reverse  $T_3$  oluşumu, organizmada metabolizmanın ayarlanmasında mevcut subaplardan biri gibi kabul edilebilir.

$T_4$ 'ün deiyodasyonu ile oluşan ürünler  $T_3$  reverse  $T_3$ , DIT, MIT'dir (Şekil 2). Bu iodotironinlerin serumdaki total ve serbest konsantrasyonlarındaki değişiklikler deiyodasyon yolundaki değişiklikleri yansıtır.

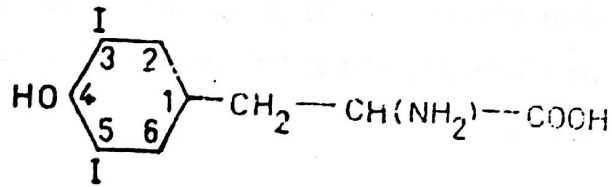
Tiroid dışı  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e çevrilmesi mikrozomal bir enzim olan  $T_4-5^1$  deiodinaz enziminin katalize edildiği.  $T_4$ 'ün reverse  $T_3$ 'e dönüşümü ise  $T_4-5$  deiodinaz enziminin katalize edildiği (31).



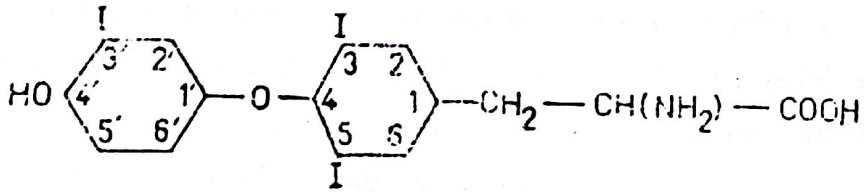
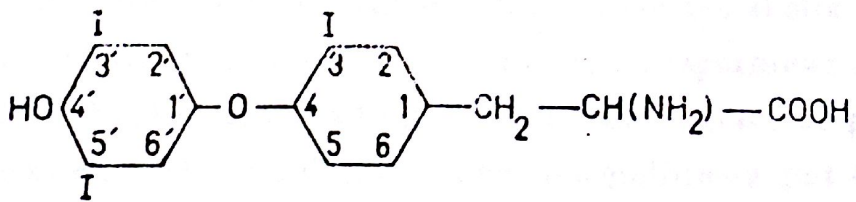
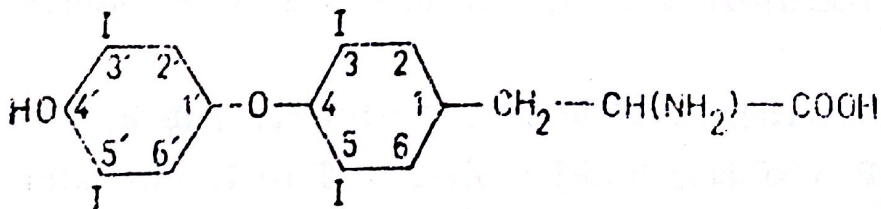
Şekil 1 : Tiroksinin deiyodasyonu (M.Schimmel'den)(1)



3-MONOİODOTİRCZİN



3,5-DİİODOTİROZİN

3,5,3'-TRİİODOTİRONİN (T<sub>3</sub>)3,3',5'-TRİİODOTİRONİN (rT<sub>3</sub>)3,5,3',5'-TETRAİODOTİRONİN (T<sub>4</sub>)

Şekil 2 : Tiroid hormonlarının açık formülleri(27)

$T_3$  üretimindeki değişiklikler  $T_3$ 'ün deiyodasyonu yanı sıra safra atılımındaki farklılıklara da bağlanmaktadır(3).

Ötiroid kişilerde  $T_4$  azlığında serum  $T_3$  düzeylerini sağlayan bir periferik doku oto-regülasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu işlemin  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümündeki bir artıştan mı yoksa  $T_3$  klirensinin hızındaki bir değişimden mi kaynaklandığı bilinmemektedir(32).  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e monoiyodasyonu enzimatik bir olay olup bu olayın tabiatı tam olarak aydınlatılamamıştır. Linewear-Burk ortak çalışmasında ısı, ortam pH'sı ve substrat ( $T_4$ ) konsantrasyonunun  $T_4 - T_3$  dönüşümünü ayarlayıcı faktör olduğu gösterilmiştir. Reverse  $T_3$ 'ün  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e konversiyonunda çok etkili bir inhibitör olduğu saptanmıştır(33).

#### NONTİROİDAL HASTALIKLARDA TİROİD FONKSİYONLARI:

Akut ve kronik stresler, açlık, steroid tedavisi, ağır ve düşkünleştirici hastalık hallerinde, metabolizmanın düşmesinin gerekli olduğu durumlarda  $T_4$ 'ün reverse  $T_3$ 'e dönüşmesi artar ve kanda  $T_3$ 'ün düşük, reverse  $T_3$ 'ün ise yüksek olduğu görülür.

Diabetes Mellitus, tiroid hormonunun metabolik yollarını belirgin olarak değiştirir. Tiroid hormonu glukoz transportunun regülasyonu ile ilgili görünmektedir. Glut 4 adlı protein insüline duyarlı olup tiroidin durumundan etkilenir. Hipotiroidide ve diabetes mellitusta glut 4 adlı bu proteinin sentezi azalır(34). Tiroid hormonu glut 4 adlı proteini indükleyerek bazal ve insülinle uyarılmış glukoz transportunu arttırır(35).

Tiroid dışı hastalıklarda, tiroid hormonlarında en sık görülen bozukluk total ve serbest  $T_3$  düzeylerindeki düşüklüktür. Bu, klinik düşük  $T_3$  durumu olarak adlandırılır.  $T_4$  ise normal, düşük veya yüksek olarak bulunabilir (Tablo 2). TSH genellikle normal kalır.

*Tablo 2 : Tiroid dışı hastalıklarda görülen anormal tiroid fonksiyon testleri*

- Sadece serum total ve serbest  $T_3$ 'ün düşük olması
- Düşük  $T_3$ , düşük  $T_4$  ve düşük serbest  $T_4$  beraberliği
- Normal serbest  $T_4$  ile düşük total  $T_4$  bulunması
- Yüksek serbest  $T_4$  ve düşük-normal  $T_3$  ile normal total  $T_4$  beraberliği
- Yüksek serbest ve total  $T_4$  ile düşük-normal  $T_3$  beraberliği

Yapılan pekçok çalışmada diabetteki  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e deiyodinasyonundaki azalmanın,  $T_{4.5}^1$  deiodinaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu öne sürülmüştür. Bununla beraber diabeti izleyen  $T_4$  metabolizmasındaki değişiklikler için temel hücrel mekanizmalar henüz tam aydınlatılmamıştır(6).

Serbest yağ asitlerinin serum konsantrasyonları ile ekstratiroidal konversiyonun inhibisyonu arasında belirli bir korelasyon bulunduğu, tiroid dışı hastalığı bulunan şahısların serumlarında gösterilmiştir. Bazı yağ asitleri  $T_{4.5}^1$  deiodinaz enzimini inhibe ederler. Doku fosfolipazlarının aktivasyonu tiroid dışı hastalıklarda ekstratiroidal  $T_3$  üretimini engeller. Bu yağ asitleri önce lokal daha sonra dolaşıma geçerek de genel etkilerini gösterirler(16).

Diabetes Mellitus ve Sistemik hastalıklarda  $T_4$ 'ün oldukça etkili  $T_3$  yerine, revers  $T_3$ 'e dönüşmesi vücudun hasta dokuları aşırı metabolik uyarıdan korumak için başvurduğu bir savunma mekanizması olarak düşünülmektedir(14).

Diabetes Mellitus'ta serum tiroid hormon değişimleri iki faktöre bağlanmaktadır. Bunlar ketoasidoz ve uzamış katabolik safhanın varlığıdır. Tiroid hormon parametreleri serum glukoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmektedir. Radetti ve arkadaşları tiroid hormonları ile C-peptid, diabet süresi ve günlük insülin gereksinmesi arasında korelasyon bulamamıştır.

İyi regüle edilmemiş diabetik vakalarda HbA<sub>1c</sub> düzeyleri yüksek olmaktadır. Yapılan çalışmalarda HbA<sub>1c</sub> ile T<sub>3</sub> arasında negatif, reverse T<sub>3</sub> arasında ise pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. T<sub>3</sub>, glukozun metabolik klirens hızı ile direkt orantılı, plazmadaki keton cisimleri ile ters orantılıdır. Reverse T<sub>3</sub> ise doğru orantılıdır.

Oppenheimer ve arkadaşları(36) tiroid dışı hastalıklı hastaların yaklaşık % 50'sinde T<sub>4</sub>'ün normalin altına düştüğünü gösterdiler. Düşme miktarı hastalığın şiddeti ile koreledir. Hatta, T<sub>4</sub> düşme hızı ya da düşük T<sub>3</sub> - T<sub>4</sub> durumu ile mortalite arasında korelasyon vardır(37). Bu ilişkinin nedeni açık değildir. Belki de zedelenen doku miktarı neden oluyor olabilir.

T<sub>3</sub> düzeyinin diabetiklerde düşük olması diabet regülasyonunun kötü olduğu ve T<sub>4</sub> düşüklüğünün de diabette kötü prognoz gösterdiği düşünülmektedir(14,38).

## MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmanın materyalini 1994 yılı içerisinde SSK İstanbul Eğitim Hastanesi III. Dahiliye Kliniğinde yatarak tedavi gören ve III. Dahiliye Polikliniğine başvuran diabetes mellituslu 25 hasta ve kontrol grubunu da diabetes mellitusu olmayan 12 sağlıklı kişi oluşturmaktadır (Tablo 3 ve Tablo 5).

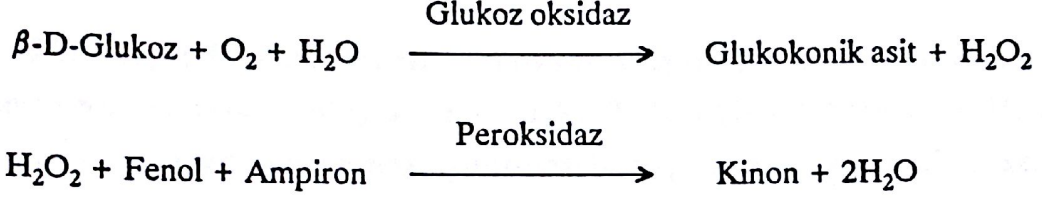
Kontrol grubu seçilirken diabet anamnezi, klinik bulgu ve belirtisi olmayan kişiler alındı ve bunlar kan şekeri kontrolünden de geçirildiler. Bunların açlık kan şekeri ortalama değeri  $81,08 \pm 5,61$  mg/100 ml idi (Tablo 5).

Araştırmaya alınan 25 olgu tip seçimi yapılmadan çalışmaya katılan diabetik hastalardı. Bunların 13'ü kadın (% 52), 12'si erkekti (% 48). Yaşları 14 yaş ile 70 yaş arasında değişmektedir (A.O:  $54,92 \pm 13,30$ ).

Kontrol grubu ise 6'sı kadın (% 50), 6'sı erkek (% 50) 12 kişiden oluşmaktaydı. Yaşları 18 yaş ile 76 yaş arasında değişmektedir (A.O:  $47 \pm 19,40$ ).

Her iki grubun ortalama yaş değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

Kan şekerleri glukoz oksidaz enzimatik kolorimetrik yöntemi ile ölçüldü.



Bu yöntemle göre normal serum glukoz değerleri 60-100 mg/100 ml'dir.

Hastaların 3'ü (% 12) Tip 1, 22'si (% 88) Tip 2 diabetikti.

Hastaların diabet yaşları 0 ile 18 yıl arasında değişiyordu (A.O: 6,72±6,11) (Tablo 3).

Vakaların 16'sı (% 64) OAD, 5'i (% 20) İnsülin kullanıyordu. 3'ü (% 12) yalnızca diyet uyguluyordu. 1'i (% 4) herhangi bir ilaç kullanmıyor ve diyet uygulamıyordu (Tablo 6).

Çalışmaya alınan hastaların 7'sinde iskemik kalp hastalığı, 2'sinde diabetik ayak, 2'sinde akut gastroenterit, 1'inde derin ven trombozu, 1'inde ketoasidoz mevcuttu (Tablo 6).

Gerek çalışma grubundaki olgularda, gerekse kontrol grubundakilerde önceye ait geçirilmiş kronik enfeksiyon, uzun süre ateş, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı ve tiroid hastalığı yoktu.

Klinik olarak tüm hastalar ve kontrol grubu ötiroid görünümdeydiler.

T<sub>3</sub> ölçümü: Mikropartikül Enzim Immunoassay yoluyla serumdaki dolaşan total T<sub>3</sub> hormonunun sayısal olarak saptanması yöntemiyle yapılmıştır. Normal düzeyler (0,8 - 2 ng/ml).



**T<sub>4</sub> ölçümü:** Fluoresan Polarizasyon İmmünoassay yoluyla serumdaki proteinlere bağlı ve bağlı olmayan T<sub>4</sub> (Tiroksin) hormonunun sayısal olarak septanmen yöntemiyle yapılmıştır. Normal düzeyler (4,5-12 µg/dl).

**TSH ölçümü:** Ultrasonik (Yüksek Duyulu) olarak Mikropartikül Enzim İmmünoassay yoluyla serumdaki TSH (Tiroid Stimulan Hormon)'un sayısal olarak septanmen yöntemiyle yapılmıştır. Normal düzeyler (0,12-5 µIU/ml)

## B U L G U L A R

---

---

---

Kontrol grubunu oluşturan 12 kişinin ortalama  $T_3$  değeri  $1,05 \pm 0,23$  ng/ml,  $T_4$  değeri  $8,15 \pm 1,49$   $\mu$ g/dl, TSH değeri  $1,10 \pm 0,56$   $\mu$ IU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 5).

25 diabetik olgunun ortalama  $T_3$  değeri  $1,02 \pm 0,27$  ng/ml,  $T_4$  değeri  $7,97 \pm 1,92$   $\mu$ g/dl, TSH değeri  $1,04 \pm 0,67$   $\mu$ IU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 7). Diabetik olguların ortalama kan şekerlerinin ortalama değeri  $265,45 \pm 71,20$  olarak saptandı (Tablo 4). Kontrol grubunun açlık kan şekerleri ortalaması  $81,08 \pm 5,61$  olarak saptandı. Her iki grubun kan şekerleri karşılaştırıldığında (Student-t testi) anlamlı olarak farklıdır ( $p < 0,001$ ).

12 kişiden oluşan kontrol grubunun ortalama  $T_3$  değeri ile 25 diabetik olgunun ortalama  $T_3$  değeri karşılaştırıldığında (Student-t testi) anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p > 0,05$ ).

25 diabetik olgunun ortalama  $T_4$  değeri ile 12 kişiden oluşan kontrol grubunun ortalama  $T_4$  değeri karşılaştırıldığında (Student-t testi) anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p > 0,05$ ).

Yine tüm diabetik olguların ortalama TSH değeri ile tüm kontrol grubunun ortalama TSH değeri karşılaştırıldığında (Student-t testi) anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ).

25 diabetik olgunun ortalama kan şekerleri değerleri ile  $T_3$  değerleri arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 8)( $p > 0.05$ ).

25 diabetik olgunun ortalama kan şekerleri değerleri ile  $T_4$  değerleri arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 8) ( $p > 0.05$ ).

Yine tüm diabetik olguların ortalama kan şekerleri değerleri ile TSH değerleri arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 8) ( $p > 0.05$ ).

Tablo 3 : Diabetik Olguların Cinsiyet, Yaş, Diabet Tipi ve Diabet Yaşları

Olgu No	Olgu	Yaş	Cinsiyet	Diabet Tipi	Diabet Yaşı
1	NG	70	K	II	15
2	HG	34	E	(I)	5
3	NG	65	E	II	0
4	FU	60	E	II	18
5	NK	52	K	II	10
6	YA	14	K	(I)	2
7	VH	58	E	II	3
8	GG	58	K	II	16
9	ŞB	60	K	II	0
10	RG	45	E	II	0
11	AK	62	E	II	8
12	AA	52	E	II	5
13	AK	55	K	II	1
14	HK	64	E	II	8
15	AA	65	E	II	0
16	SS	31	K	II	5
17	MK	68	K	II	18
18	HC	64	E	II	15
19	HY	60	K	II	0
20	Yİ	44	E	(I)	9
21	BK	53	K	II	14
22	Cİ	67	K	II	4
23	SB	49	K	II	5
24	HS	70	K	II	6
25	MA	53	E	II	1
ORT		54,92	K:% 52	Tip I % 12	6,72
SD		13,30	E:% 48	Tip II % 88	6,11

Tablo 4 : Diabetik Olgularda Ortalama Kan Şekeri Değerleri

Olgu No	Olgu	Ortalama Kan Şekeri mg/100 ml
1	NG	298,66 (n= 6)
2	HG	267,78 (n= 14)
3	N.G	297,3 (n= 9)
4	FU	305 (n= 5)
5	NK	303 (n= 13)
6	YA	217,2 (n= 5)
7	VH	368 (n= 4)
8	GG	367,75 (n= 4)
9	ŞB	277,85 (n= 7)
10	RG	198,75 (n= 4)
11	AK	284,54 (n= 11)
12	AA	210,75 (n= 4)
13	AK	324 (n= 3)
14	HK	147,33 (n= 3)
15	AA	237 (n= 3)
16	SS	307 (n= 2)
17	MK	286 (n= 2)
18	HC	311,76 (n= 13)
19	HY	120,8 (n= 5)
20	Yİ	335,58 (n= 12)
21	BK	303,16 (n= 6)
22	Çİ	167,5 (n= 2)
23	SB	301,66 (n= 3)
24	HS	288 (n= 2)
25	MA	110 (n= 2)
ORT		265,45
SD		71,20

Tablo 5 : Kontrol Grubunun Yaş, Cinsiyet ve Açlık Kan Şekeri T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH Değerleri

Olgu No	Olgu	Yaş	Cinsiyet	AKŞ mg/100 ml	T <sub>3</sub> ng/ml	T <sub>4</sub> µg/dl	TSH µIU/ml
1	ÖA	18	E	80	0,98	6,0	1,90
2	N.Ö	28	E	85	1,38	7,15	1,37
3	K.C	54	E	90	1,38	10,1	0,84
4	HÖ	65	E	92	1,20	6,8	0,59
5	İÇ	38	E	75	1,20	6,9	1,27
6	TH	24	E	78	1,01	10,14	1,35
7	ŞŞ	32	K	76	1,17	8,3	1,03
8	HÖ	75	K	81	0,99	10,8	0,78
9	BB	52	K	79	0,79	7,7	1,46
10	HT	46	K	74	0,71	8,2	0,56
11	EB	56	K	80	1,14	7,5	0,12
12	GA	76	K	83	0,73	8,3	2,04
Ort		47	K:% 50	81,08	1,05	8,15	1,10
SD		19,40	E:% 50	5,61	0,23	1,49	0,56

**Tablo 6 : Diabetik Olguların Kullandığı İlaç-Tedavi, Çalışma Esnasındaki Ek Hastalık, Ketoasidoz durumları**

<i>Olgu No</i>	<i>Olgu</i>	<i>Kullandığı İlaç-Tedavi</i>	<i>Ek Hastalık</i>	<i>Ketoasidoz</i>
1	NG	OAD	Diabetik ayak	-
2	HG	NPH İnsülin	-	-
3	NG	Diyet	-	-
4	FU	OAD	Diabetik ayak	-
5	NK	OAD	İKH,AGE	-
6	YA	Mikstard İnsülin	-	(+)
7	VH	Diyet	-	-
8	GG	OAD	İKH	-
9	ŞB	-	AGE	-
10	RG	OAD	-	-
11	AK	OAD	İKH	-
12	AA	OAD	İKH	-
13	AK	Diyet	-	-
14	HK	OAD	-	-
15	AA	OAD	-	-
16	SS	OAD	-	-
17	MK	OAD	-	-
18	HC	OAD	-	-
19	HY	NPH İnsülin	DVT	-
20	Yİ	NPH İnsülin	-	-
21	BK	NPH İnsülin	-	-
22	Cİ	OAD	İKH	-
23	SB	OAD	-	-
24	HS	OAD	İKH	-
25	MA	OAD	İKH	-

Tablo 7 : Diabetik Olguların  $T_3$ ,  $T_4$  TSH Değerleri

Olgu No	Olgu	$T_3$ ng/ml	$T_4$ $\mu$ g/dl	TSH $\mu$ IU/ml
1	NG	0,8	8,84	0,52
2	HG	1,01	8,37	0,63
3	NG	1,41	8,0	0,7
4	FU	1,0	10,2	0,06
5	NK	1,3	8,9	0,3
6	YA	0,6	6,05	0,57
7	VH	1,18	8,68	0,43
8	GG	1,30	9,15	0,77
9	ŞB	1,0	9,31	0,39
10	RG	0,91	7,8	0,9
11	AK	0,86	7,5	0,7
12	AA	0,4	5,4	1,09
13	AK	1,31	9,12	0,62
14	HK	1,17	4,7	1,53
15	AA	1,35	6,4	1,53
16	SS	1,22	10,16	0,21
17	MK	0,96	8,15	2,14
18	HC	0,99	5,9	1,93
19	HY	0,93	8,4	1,86
20	Yİ	0,68	6,2	0,92
21	BK	0,68	4,4	2,64
22	Çİ	1,38	9,5	1,25
23	SB	1,25	6,0	1,14
24	HS	1,20	9,53	1,96
25	MA	0,66	12,49	1,31
Ort		1,02	7,97	1,04
SD		0,27	1,92	0,67



**Tablo 8 : Diabetik Olguların Kan Şekeri Ortalama Değerleri ile T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH Değerlerinin Karşılaştırılması**

<b>KŞO</b>	<b>r</b>	<b>p</b>	<b>p</b>
<b>T<sub>3</sub></b>	0,07	0,63	>0,05
<b>T<sub>4</sub></b>	-0,05	0,74	>0,05
<b>TSH</b>	-0,18	0,27	>0,05

## T A R T I Ő M A

---

Kronik bir hastalık olan diabetes mellitus'ta, yapılan çalışmalar-  
da tiroid hormon konsantrasyonlarında farklılıklar olduğu görülmüş ve  
diabetin tiroid fonksiyonlarında değişikliklere neden olabileceği düşüncesi-  
ne varılmıştır.

Diabetteki bu değişimler düşük  $T_3$ , artmış reverse  $T_3$  ( $rT_3$ ),  
düşük, normal veya artmış  $T_4$  ve genellikle normal TSH'dır(1, 2, 3, 4, 5, 6,  
7, 8, 9, 10, 11, 12).

İyi regüle edilemeyen diabetik olgularda görülen bu değişiklikler  
iki nedene bağlanabilir. Bunlardan biri periferde tiroksinden tiriodotrironi-  
nin oluşumunun azalması(1,4,6,13,14,15,16,17) diğeri de TSH salınımının  
hipotalamik düzeyde bozukluğudur(7,11,13,18,19).

$T_4$  periferde  $T_{4-5}^1$  deiodinaz enzimi aracılığıyla  $T_3$ 'e,  $T_{4-5}$  deiodi-  
naz enzimi aracılığı ile de reverse  $T_3$ 'e dönüşür(13,31). Sağlıklı kişilerde  
reverse  $T_3$  düşük düzeylerde dir.

Malnutrisyon, hepatit, anoreksia nervosa, siroz, renal hastalık-  
lar, uzun süren ateş, ağır kalp yetmezliği, kronik hastalıklar ve diabetes  
mellitusta, periferde  $T_4$ 'den  $T_3$ 'e dönüşümü sağlayan  $T_{4-5}^1$  deiodinaz enzi-

mi azaldığı için  $T_4$ 'den  $T_3$  oluşumu azalmakta reverse  $T_3$  oluşumu ise artmaktadır. Bu durum organizmanın oksijen ihtiyacını azaltmasına yönelik dolayısıyla metabolizmanın düşük tutulması amacıyla yapılan bir adaptasyon mekanizması olarak değerlendirilebilir(8).

İyi regüle edilememiş diabetik olgularda  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e periferik dönüşümün  $T_{4.5}^1$  deiodinaz enzim defekti nedeniyle bozulmuş olması beklenirken, diyet ve insülinle iyi ayarlanmış diabetik olgularda  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e periferik dönüşümünün ve tiroid fonksiyonlarındaki bozuk tablonun yapılan çalışmalarda düzeldiği gözlenmiştir(39,40,41). Diabetin iyi kontrolünün serbest tiroid hormon düzeylerine etkisi bulunamamıştır(42).

Diabetik olgularda TSH salınımının hipotalamik düzeydeki bozukluğunun özellikle ketoasidozda daha önemli olduğu gösterilmiş, çeşitli araştırmacılar intravenöz TRH'a TSH yanıtının düşük olduğunu saptamışlardır(18,19,22). Yapılan çalışmalarda iyi kontrol edilememiş diabetik olgularda  $T_4$ ,  $T_3$  ve serbest  $T_4$ 'ün düşük olduğu zamanlarda TSH'nın yüksek olması gerekirken normal bulunmuş olması hipotalamik supresyonu düşündürmektedir(7,13).

Kontrolsüz diabetes mellitus ve açlık gibi durumlarda Glukagon'un  $T_4$  monodeiodinasyonunda rol oynadığı gösterilmiş olup hiperglukagonemi "Euthyroid Sick Syndrome"da  $T_3$ 'ün düşüklüğü ve reverse  $T_3$ 'ün artışından sorumlu faktörlerden biri olarak bildirilmiştir(43).

Kontrolsüz diabetes mellitusta  $T_3$  düzeyindeki azalmanın kas proteinlerini ve yağ depolarını korumaya yönelik bir çaba olması nedeniyle bu hastalar azalmış  $T_3$  ve  $T_4$  değerlerine karşın ötiroid görünümde dirler.  $T_4$  ve  $T_3$  düzeylerini restore etmek amacıyla uygulanan hormon terapisine son derece direnç görülmüştür(25).  $T_4$  uygulamasının  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e hepatik konversiyonunda stimulan etkisi olduğu görülmüştür(44). Ancak kontrolsüz diabetes mellitusta ve diğer kronik hastalıklarda  $T_{4.5}^1$  deiodinaz enzim defekti olması, ayrıca bu hastalıklarda olasılıkla artmış serum kortisol düzeylerine bağlı olarak hipofizin orta derecede bir supresyonunda görül-

mesi, T<sub>4</sub> uygulamasının etkili olamayacağını düşündürdüğünden önerilmektedir(7). Ötiroid bu hastalarda replasman tedavisi gereksizdir(26).

Bu çalışmada tip ayırımı yapılmaksızın 25 diabetik olgudan ve sağlıklı 12 kişiden oluşan kontrol grubundan yararlanıldı.

Kontrol grubunu oluşturan 12 kişinin ortalama T<sub>3</sub> değeri 1,05±0,23 ng/ml, T<sub>4</sub> değeri 8,15±1,49 µg/dl, TSH değeri 1,10±0,56 µIU/ml olarak saptandı (Tablo 5).

Tüm diabetik olguların ortalama T<sub>3</sub> değeri 1,02±0,27 ng/ml, T<sub>4</sub> değeri 7,97±1,92 µg/dl, TSH değeri 1,04±0,67 µIU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 7).

Diabetik olguların ve kontrol grubunun T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH değerleri arasında, diabetik olguların değerleri kontrol grubuna kıyasla düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Diabetes mellitusta tiroid hormon değişiklikleri başlıca iki faktöre bağlanmıştır. Bunlar ketoasidoz ve uzamış katabolik safhanın varlığıdır(22). Tiroid hormon parametreleri serum glukoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmemektedir. Ancak azalmış glukoz metabolizması ile tiroid hormonlarının bozukluğunun derecesi paralellik göstermektedir.

Radetti ve arkadaşları tiroid hormonları ile C-peptid, diabet süresi ve günlük insülin ihtiyacı arasında korelasyon bulamamıştır.

Bu çalışmada da diabetik olguların kan şekerleri ortalama değerleri ile T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH değerleri arasında korelasyon saptanmadı.

Bu çalışmadaki 25 diabetik olgudan bir olgu hariç diğerlerinde ketoasidoz mevcut değildi. Diabetik olguların T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olmaması nedeninin bundan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Yapılan diğer çalışmalarda  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinin beraber düşük bulunduğu tiroid dışı hastalık durumlarında olduğu gibi diabette de bu durum saptandığında bunun prognoz açısından olumsuz bir gösterge olduğu belirtilmiştir(14).

Diabetik hastalarda  $T_4$  ve  $T_3$  düzeylerinin düşük saptanabilmesi, hastaların ötiroid görünümde olmaları nedeniyle, bu tip hastalarda yalnız  $T_3$ ,  $T_4$  değerlerine bakılarak tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinin sakıncası vardır. Bunların hipotiroidik hastalardan ayrımlarında TSH lm ayırıcı parametre olmaktadır(11).

Yapılan çalışmalarda diabetik hastaların kan şekerleri ile tiroid hormonları arasında korelasyon saptanmamıştır. Fakat kan şekerleri ile  $HbA_{1c}$  ile ortalama kan şekerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Diabetes mellitusta tiroid hormon düzeylerinde olası değerifimler kan şekerleri ortalama değerleri ile direkt alakalı değeril de uzamış ketoasidoz ve uzamış katabolik safhanın varlığı ile alakalıdır(22).

## SONUÇ VE ÖZET

---

Bu çalışmada diabetes mellituslu 25 hasta ve kontrol grubu olarak da 12 kişi alındı.

Her iki grubun  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH değerleri ölçüldü. Diabetik olguların  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH ortalama değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diabetik olguların ortalama değerlerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak kontrol grubundan anlamlı fark saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda diabetik hastaların  $T_4$  değerlerinin düşük, normal veya artmış olabileceği, TSH değerlerinin genellikle normal olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da buna uygun bir sonuç saptanmıştır. Kontrolsüz diabetik olgularda  $T_3$  düzeylerinde düşüklük saptandığı bildirilmektedir. Tiroid hormonlarındaki bu değişikliklerin  $T_4$ 'ün periferde  $T_3$ 'e dönüşümünü sağlayan  $T_{4,5}^1$  deiodinaz enzim (konversiyon enzimi) defektine bağlı olduğu ve bununda ketoasidoz ve uzamış katabolik safhanın varlığında belirgin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 25 diabetik olgunun sadece birinde ketoasidoz mevcuttu. 25 diabetik olgunun ortalama  $T_3$  değeri kontrol grubundan düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yapılan çalışmalarda kan şekerleri ortalaması ile tiroid hormonları düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada da 25

diabetik olgunun kan şekerleri ortalaması ile  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Yapılan bir çalışmada Radetti ve arkadaşları tiroid hormonları ile C-peptid, diabet süresi ve günlük insülin ihtiyacı arasında bir korelasyon bulamamıştır.

Kontrolsüz diabetik olgularda, uzamış katabolizmanın varlığında ve özellikle ketoasidoz gibi durumlarda tiroid hormon parametrelerindeki değişiklik daha belirgin olmaktadır.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre kan şekerleri ortalamasıyla  $HbA_{1c}$  arasında korelasyon mevcutken tiroid hormonları ile kan şekerleri ortalaması arasında korelasyon mevcut olmadığı bilinmektedir.

Diğer nontiroidal kronik dükünleştirici hastalıkların terminal aşamasında olduğu gibi diabette de  $T_3$  ve  $T_4$ 'ün birlikte düşük düzeylerde saptanması durumunda bunun o hastanın prognozunun kötü olduğunu gösterdiği bilinmektedir.

Diabetik hastalarda olası tiroid hormonu değişimlerinin kan şekerleri ortalaması ile direkt bağıntı göstermediğinin saptanmış olması yanında bu olası tiroid hormon değişikliklerinin  $T_{4.5}^1$  deiodinaz enziminin ketoasidoz ve uzamış katabolizma safhasının varlığındaki defektine bağlı olarak gözlenebileceği düşünülmektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda serbest yağ asitlerinin serum konsantrasyonları ile ekstratiroidal konversiyonun inhibisyonu arasında belirli bir korelasyon saptanmıştır ve bazı yağ asitlerinin de  $T_{4.5}^1$  deiodinaz enzimini inhibe ettiği ve  $T_3$  düzeyinin plazmadaki keton cisimleri ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Kontrolsüz diabetik oğularda ketoasidoz ve uzamış katabolizma durumlarında yağ asitlerinin kanda artışı ve tiroid hormon düzeylerindeki bozuklukların ortaya çıkışı bu mekanizmanın önemini düşündürmektedir.

## K A Y N A K L A R

---

- 1- Schimmel,M., and Utiger R.D.: Thyroidal and Peripheral Production of Thyroid Hormones. *Ann. Intern. Med.* 87:760-768, 1977.
- 2- Dilmann,W.H.: Mechanism of Action of Thyroid Hormones *Medical Clinics of North America* Vol. 69 No.5, September 1985.
- 3- Jennings,AS, Crutchfield,F.L and Dratman,M.B.: Effect of Hypothyroidism and Hyperthyroidism on Triiodothyronine Production in Perfused Rat liver. *Endocrinology* 114:992-996, 1984.
- 4- Carter J.N., Corcoran J.M., Eastman C.J., Lazarus L. Effect of severe chronic illness on Thyroid Function *The Lancet*. October, 26, 971-974, 1974.
- 5- Melmed S., Geola F.L., Reed A.W., Pekary A.E., Park J., and Hershman J.M.: A comparison of methods for Assesing Thyroid Function in non-thyroidal illness. *J. Clin. Endocrinal Metab.* 54:300, 1982.
- 6- Ikeda,T., Ito Y., Murakamı I., Mokoda O., Kuno S., Tokumori Y., Tominaga M. and Mashiba H. Effects o f Diabetes on Triiodothyronine and Reverse Triiodothyronine Production in the Perfused Rat Liven and Kidney. *Diabetes*, 34:647-52, 1985.



- 7- Kaptein E.M., Grieb D.A., Spencer C.A., Wheeler W.S. and Nicoloff J.T.: Thyroxine Metabolism in the Low Thyroxine state of Critical Nonthyroidal Illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:764, 1981.
- 8- Chopra I.J., Chopra U., Smith S.R., Reza M. and Solomon D.H. Reciprocal Changes in Serum Concentration of 3, 3<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>- Triiodothyronine (Reverse T<sub>3</sub> and 3,3<sup>1</sup>,5 Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in Systemic Illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:1043, 1975.
- 9- Dorchy H., Bourdoux P. and Lemiere B.B, Subclinical Thyroid Hormone Abnormalities in Type I diabetic Children and Adolescents. Relationship to Metabolic Control. *Acta Paediatr. Scand.* 74:386-389, 1985.
- 10- Radetti G., Drei F., Franzellin F., Pasquino B., Mengarda G.: Thyroid Function in type I Juvenile diabetes mellitus: tendency to the low T<sub>3</sub> syndrome. *Helv. Pediatr. Acta.* 40:461-466, 1985.
- 11- MacFarlane, I.A., Sheppard M.C., Black E.G., Gilbey S. and Wright A.D. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in Type I diabetes: Influence of diabetic metabolic control. *Acta Endocrinologica*, 106:92-96 1984.
- 12- Chopra I.J., Van Herle, A.J., et al: serum Free Thyroxine in Thyroidal and Nonthyroidal Illnesses: A comparison of measurements by Radioimmunoassay, Equilibrium dialysis, and Free Thyroxine index. *J. Clin. Endocrinol Metab* 51:135, 1980.
- 13- Gavin L.A., McMahon F.A., and Moeller M.: The Mechanism of Impaired T<sub>3</sub> production from T<sub>4</sub> in diabetes. *Diabetes* 30. 694-699 August 1981.
- 14- Chopra I.J. Hershman J.M., Pardridge W.M., Nicoloff J.T.: Thyroid Function in Nonthyroidal Illness. *Annals of Internal Medicine.* 98:946-957, 1983.

- 15- Schnack, C.H., and Schernthaner G.: Pituitary Thyrotroph Function and Thyroid Hormones in Long-Standing Type II Diabetes Mellitus before and after Insulin Treatment. *Exp. Clin. Endocrinol.* Vol. 87, No.2 pp.243-248 1987.
- 16- Chopra I.J., Hung T.S., Beredo A., Soloman D.H., Teco G.N.C., and Mead J.F., Evidence for an Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of thyroxine to 3,5,3'- triiodothyronine in sera of Patients with Nonthyroidal Illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 60:666, 1985.
- 17- Jolin, T.: Diabetes decreases Liver and Kidney. Nuclear 3,5,3'- Triiodothyronine Receptors in Rats. *Endocrinology.* 120:2144-2151, 1987.
- 18- Shigemasa C., Abe K., Taniguchi S., Mitani Y., Ueta Y., Adachi T., Urabe K., Tanaka T., Yoshida A., Hori T., and Mashiba H.: The Influence of diabetes mellitus on thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone in untreated acromegalic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 11:231, 1988.
- 19- Bagohi N., Palaniswami N., Desal H., Felicetta J., and Brown T.R.: Decreased Thyroidal Response to thyrotropin in Type II Diabetes Mellitus. *Metabolism* Vol. 37 no.7 (July) 669-671, 1988.
- 20- Bermudez F, Surks M, Oppenheimer J: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. *J. Clin. Endocrinol Metab* 41:27-40, 1985.
- 21- Kaplan MM, Larsen PR, Crantz F: Prevalence of abnormal thyroid function test results in patients with acut medical illnesses. *Am J Med* 72:9-11, 1982.
- 22- Doğançalı I., Yeni tanı konmuş İnsüline bağımlı Diabetes Mellituslu hastalarda TRH stimülasyonu ile TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> değerleri. Uzmanlık tezi. Cerrahpaşa Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, 1987.

- 23- Riley WJ, Maclaren N.K., Lezotte D.C, Spillar R.P., Rosenbloom A.L. Thyroid autoimmunity in insulin dependent diabetes mellitus. The case for routine screening. *J. Paediatr.* 99:350-354, 1981.
- 24- Spaulding, S.w., Chopra I.J., Sherwin R.S., Lyal S.S.: Effect of caloric Restriction and Dietary Composition on Serum T<sub>3</sub> and Reverse T<sub>3</sub> in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:197, 1976.
- 25- Tibaldi, J.M., and Surks M.I.; Effects of nonthyroidal illness on Thyroid Function. *Medical Clinics of North America.* Vol. 69, No.5 September 1985.
- 26- Bayraktar M: Tiroid dışı hastalıkların tiroid hormonları üzerine olan etkileri. *İlaç ve Tedavi Dergisi.* Cilt 7, sayı 1, Sayfa 7-11, 1994.
- 27- Alp, H., Molvalılar, S., *Endokrin Hastalıklar,* Bayrak Matbaacılık, 1987.
- 28- Visser T.J., Mol J.A., Otten M.H.: Rapid Deiodination of Triiodothyronine Sulfate by Rat Liver Microsomal Fraction. *Endocrinology* Vol. 112, No.4, 1547, 1983.
- 29- Cecil, *Textbook of Internal Medicine,* 2., 18th. Edition 1988, p:1315-8.
- 30- *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2., 11th. Edition, International Edition 1987, p:1732-39.
- 31- Kaplan, M.M., and Utiger R.D. Iodothyronine Metabolism in Liver and Kidney homogenates from Hyperthyroid and Hypothyroid Rats. *Endocrinology* 103:156, 1978.

- 32- Lum, S.M.L., Nicoloff, J.T., Spencer, C.A., and Kaptein, E.M.: Peripheral Tissue Mechanism for Maintenance of Serum Triiodothyronine values in a Thyroxine deficient State in Man. *J. Clin. Invest* 73:570-75, 1984.
- 33- Chopra, I.J. A Study of Extrathyroidal Conversion of Thyroxine ( $T_4$ ) to 3,3<sup>1</sup>,5-Triiodothyronine ( $T_3$ ) in vitro. *Endocrinology* 101:453-461, 1977.
- 34- J.P. Schröder van der Elst, C. Van der Bent, P. Zimmerman, E. Kaptein, T.J. Visser and D. van der Heide: Diabetes Mellitus Changes drastically the metabolic pathways of thyroid hormone. 29th meeting EASD İstanbul 570. 6-9 September 1993.
- 35- Weinstein, S.P., O'Boyle E. and Haber, R.S.: Thyroid hormone increases basal and insulin stimulated glucose transport in skeletal muscle. *Diabetes*, Vol.43, 1185-1189. October 1994.
- 36- Oppenheimer JH, Squel R, Surks MI: binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in non thyroidal disease. *J Clin Invest* 42:1769-82, 1963.
- 37- Slag MF, Morley JE, Elson Mk, et al: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 245:43-45, 1981.
- 38- Keleş İ: Diabetes Mellitusta Tiroid hormon düzeyleri ve  $T_4$ - $T_3$  dönüşümü. Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fak. İç Hast. ABD, 1990.
- 39- Sluszkiewicz, E.: Thyroid Function in Insulin-dependent Diabetic Children. *Exp. Clin. Endocrinol.* Vol. 87, No.2, pp.243-248, 1987.

- 40- Pittman C.S., Suda A.K., Chambers J.B., JR., McDaniel H.G., Ray G.Y. and Preston B.K.: Abnormalities of Thyroid Hormone turnover in Patients with Diabetes Mellitus before and after Insulin Therapy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:854, 1979.
- 41- Saunders J., Hall S.E.H., Sonksen P.H: Thyroid Hormones in Insulin Requiring Diabetes before and after Treatment. *Diabetalog.* Vol. 15, 29-32, 1978.
- 42- Parr,J.H.: The effect of long-term metabolic control on free thyroid hormone levels in diabetics during insulin treatment. *Ann. Clin. Biochem.* 24:446-469, 1987.
- 43- Kabadi,U.M., and Premanchandra B.N.: Glucagon Administration Induces Lowering of Serum  $T_3$  and Rise in Reverse  $T_3$  in Euthyroid Healthy Subjects *Horm. Metabol. Res.* 17:667-670, 1985.
- 44- Field,J.B.: Studies on mechanism of action of thyroid stimulation hormone. *Metabolism* 17:226, 1968.