

## Tip II diabetes mellituslu hastalarda serum tiroid hormonları ve kortizol düzeyinin araştırılması

Dr. Fulya Tanyeri, Dr. Muhlise Alvir, Dr. Zerrin Yıldızbaş,  
Dr. Kuddusi Cengiz

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

✓ Tiroid dışı akut veya kronik hastalığı olan bazı hastalarda serum tiroid hormonlarında değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Diabetli hastalarda klinik tablonun bu hormonlar ve kortizol üzerine etkisi olup olmadığını göstermek amacıyla bu araştırma planlandı. Hiç komplikasyonu olmayan 13, kronik komplikasyonu olan 31, akut komplikasyonlu 22 tip II diabetik hasta ile 11 kişilik kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldı. Serum T4, serbest T4 ve TSH düzeyleri arasında 4 grupta da fark yoktu. Serbest T3 düzeyleri bütün diabetik gruplarda kontrolden düşük bulundu, en düşük akut komplikasyonlu grupta idi. Akut komplikasyonlulara serum T3 düzeyi diğer 3 gruptan önemli derecede düşüktü. Kan şekeri ile T3, serbest T3 ve serbest T4 arasında negatif korrelasyon, kortizol ve kan şekeri arasında pozitif korrelasyon bulundu. Kortizol ve T3 arasında bir negatif korrelasyon vardı.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus tip II, tiroid hormonları, Kortizol

**Evaluation of serum thyroid hormones and cortisol levels in patients with type II diabetes mellitus.**

✓ Changes in thyroid hormone levels in many euthyroid patients with nonthyroidal diseases have been reported. This study is planned to show the effects of clinical picture on cortisol and thyroid hormones in patients with type II diabetes mellitus. 13 patients with type II diabetes mellitus without complications, 31 with chronic complications, 22 with acute complications and 11 control subjects are studied and results are compared. Serum T4, fT4 and TSH levels did not differ statistically in all 4 groups, fT3 levels were significantly lower in all diabetic groups than the control group, the lowest levels in the acute complication group, T3 levels were significantly lower in patients with acute complications than the other 3 groups. There was a negative correlation between blood sugar levels and T3, fT3 and fT4 levels and a positive correlation between cortisol and blood sugar levels. A negative correlation existed between cortisol and T3 levels.

**Key words:** Diabetes mellitus type II, Thyroid hormones, Cortisol.

Tiroid dışı akut veya kronik hastalığı olan tiroid bazı hastalarda serum tiroid hormonlarında belirgin değişiklikler olduğu daha önce bildirilmiştir (1-5). Kronik hastalıklardan sirozda, romatoid artrit, kanserli hastalarda serum T3 (triiodotironin) düzeyi düşmekte, rT3 (reverse triiodotironin) düzeyi yükselmektedir (1,2,4,6). Akut kalp yetmezliği, akut solunum yetmezliği, diabetik ketoasidoz koması, cerrahi ve anestezi uygulamasında serum T3 ve sT3 (serbest triiodotironin) düzeyleri çok düşük bulunmuş ve bazı araştırmacılar tarafından bu bulgu

artan endojen kortikosteroidlerin periferik 5'-dehidrogenaz enzimini inhibe etmesine bağlanmıştır (1,7). Nitekim 1-2 mg/kg prednizolon verilen hastalarda, periferik T4 (tiroksin) dönüşümünün bozulduğu, T3'ün azalıp rT3'ün arttığı gösterilmiştir (8).

Tip I ve tip II diabetes mellituslu hastalarda, özellikle hastalığın kontrolsüz dönemlerinde T3'ün ve sT3'ün azaldığı ve hastalık kontrol altına alınınca normale döndüğü daha önce bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (9-13). Ancak diabetli hastalarda kortizol düzeyi ile tiroid hormon-

ları arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu araştırma tip II diabetli hastalarda serum T4, sT4 (serbest T4), T3, sT3, TSH(tiroid stimüle edici hormon) ve kortizol düzeyleriyle klinik tablo arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacı ile planlandı.

#### MATERYAL ve METOD

Araştırmaya 11 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu (Grup I) ile 66 tip II diabetli hasta alındı. Diabetli hastalar 3 grupta toplandı. Grup II'de, fizik inceleme ve laboratuvar bulgularıyla hiç bir komplikasyon saptanamamış, yeni tanı almış, 13 hasta vardı. Bu hastalar, yalnızca diabetik diyet kullanıyorlardı. Grup III de poliklinikten izlenmekte olup kronik komplikasyonları saptanmış 31 stabil hasta yer almaktaydı. Bu gruptaki hastaların 17 (%54,8) si oral antidiabetik ilaç, 3'ü (%9,7) insülin kullanıyordu, 11'i (%33,5) yalnızca diyet uygulamakta idi. Kronik komplikasyonluların % 48,4'ü arteriosklerotik kalp hastası idi ve digoksin veya nifedipin ile nitratlar kullanıyorlardı. Yüzde 22,6 sında hipertansiyon vardı ve prazosinle kontrol altındaydı. Diabetik retinopati (%19,3) ve diabetik nefropatisi (%9,7) olan kronik komplikasyonlular yalnızca diabetleri için tedavi alıyorlardı. Grup IV de izlenmekte iken veya ilk olarak akut komplikasyon gelişmesiyle hastaneye getirilen ve yatırılarak tedavi edilen 22 hasta vardı. Bu hastaların 13 (% 59.1) ü insülin, 9 (% 40,9)u oral antidiabetik ilaç kullanıyordu. Akut komplikasyonla hastaneye yatan hastaların %59,1'inde üriner sistem enfeksiyonu, %22,7 sinde konjestif kalp yetmezliği olanlar digoksin, diüretik ve vazodilatör tedavi, tromboemboli olanlar antikoagülan veya antiagregan tedavi ve hiperosmolar nonketotik koması olan hasta koma tedavisi almakta idi. Grup II,III ve IV de ki hastaların hiçbirisinde, diabetes mellitus dışında, endokrin hastalık yoktu. Grup III de ki hastaların ortalama hastalık süresi 8,3 yıl, Grup IV de ki hastaların 10,8 yıldır. Grup III ve Grup IV de ki hastaların ortalama hastalık süreleri arasında fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ). Yaş ortalaması Grup I de  $48,6\pm 4,5$ ; Grup II de  $45,8\pm 3,7$ ; Grup III de  $53,3\pm 1,7$  ve Grup IV de  $56,7\pm 1,5$  yıldır. Yaş ortalamaları arasında istatistik olarak önemli fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Hastalardan sabah saat 8-9 arasında, 12-14 saatlik açlıktan sonra kan alındı. Açlık kan şekeri glukoz oksidaz yöntemi ile hemen

çalışıldı (14). Hormon tetkikleri için alınan kan santrifüj edilerek serumu ayrılıp, çalışma gününe kadar derin dondurucuda saklandı. Total T3, T4 ve TSH düzeyleri Amerlex-M radioimmunoassay kitleri ile (Amersham UK), kortizol, sT3, sT4 Coat-A-Count radioimmunoassay kitleri ile (Diagnostic Products Company, USA) çalışıldı (15-18).

İstatistik değerlendirmelerde students t-test ve korrelasyon, regresyon hesapları kullanıldı (19).

#### BULGULAR

Tablo I de araştırmanın sonuçları toplu olarak sıralanmıştır. Tabloda görüldüğü gibi açlık kan şekeri bütün diabetik gruplarda kontrol grubundan yüksek bulunmuş, akut komplikasyonu olan hastaların kan şekeri Grup II den de önemli derecede yüksek bulunmuştur.

Total T4 düzeyleri Grup II ve III de kontrol grubundan farklılık göstermezken Grup IV de belirgin azalma gözlenmiş ancak fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Serbest T4 düzeylerinde gruplar arasında önemli fark bulunmamıştır.

Total T3 düzeylerinde kronik ve akut komplikasyonlu diabetiklerde, kontrol grubu ve komplikasyonsuz diabetiklere göre azalma gözlenmişse de sadece akut komplikasyonlu diabetiklerin değerleri diğer 3 gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Serbest T3 düzeyleri bütün diabetli gruplarda kontrolden anlamlı derecede düşük bulunmuş akut komplikasyonlu diabetlilerde diğer 2 diabetli gruptan da düşük saptanmıştır. Komplikasyonsuz diabetiklerle kronik komplikasyonlu diabetikler arasındaki fark önemli bulunmamıştır.

TSH düzeylerinde gruplar arası fark bulunmamıştır.

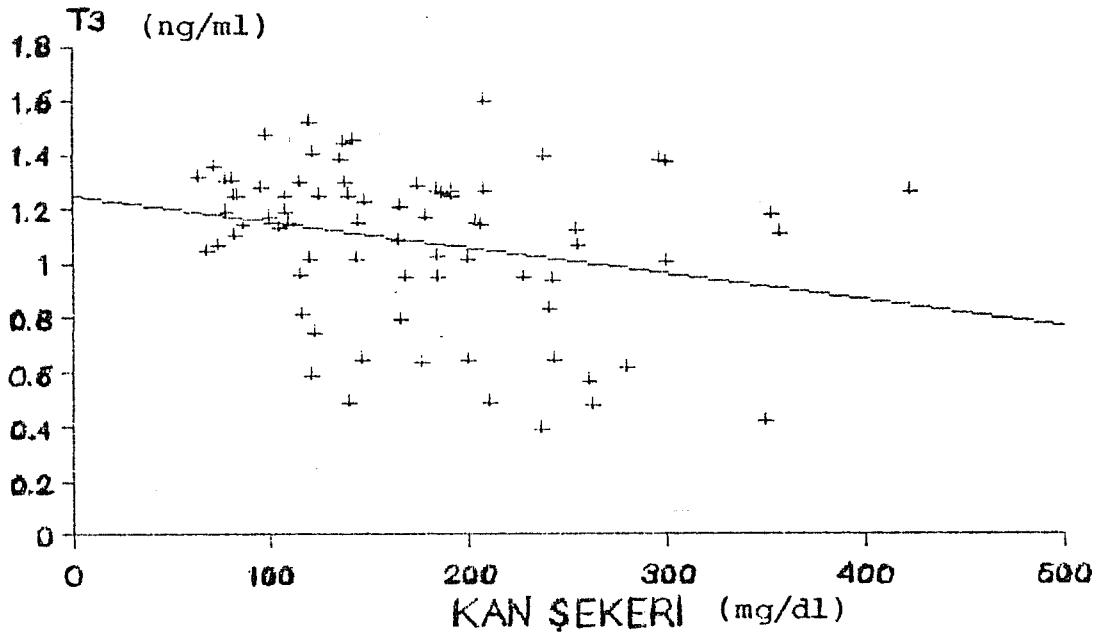
Kortizol düzeyi akut komplikasyonlu diabetiklerde diğer gruplardan yüksek gözlenmesine rağmen farkın istatistik önem taşımadığı saptanmıştır.

Çeşitli değerler arasında korrelasyon aranmıştır. Bütün gruplarda ki açlık kan şekeri ve T3 değerleri arasında negatif bir korrelasyon saptanmıştır ( $r: -0,38, p<0,01$ ), (Şekil1). Açlık kan şekeri ile sT3 arasında negatif korrelasyon ( $r:-0,37, p<0,01$ ) sT4 arasında zayıf bir negatif korrelasyon ( $r:-0,29, p<0,05$ ) bulunmuştur. Kan şekeri ile T4 arasında ilişki bulunmamıştır.

**TABLO I:** Kontrol grubu ve diabetik grupların açlık kan şekeri (AKŞ), total tiroksin (T4), serbest tiroksin (sT4), total triiodotironin (T3), serbest triiodotironin (sT3), tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve kortizol düzeylerinin dağılımı

	Grup I (Kontrol)	Grup II+	Grup III+	Grup IV+
Sayı	11	13	31	22
Yaş ortalaması	48.6±4.5	45.8±3.7	53.3±1.7	56.7±1.5
AKŞ (mg/dl)	75.6±2.0	149.1±12.5*	171.9±15.9*	209.3±17.0*Ş
T4(ug/dl)	8.2±0.3	8.6±0.3	7.9±0.2	7.1±0.6
sT4(ng/dl)	1.06±0.05	1.01±0.05	1.06±0.04	0.95±0.08
T3(ng/ml)	1.22±0.03	1.21±0.07	1.16±0.03	0.83±0.07*Ş&
sT3(pg/ml)	3.81±0.14	3.20±0.17**	3.16±0.11*	2.36±0.26*Ş&
TSH(miü/ml)	1.50±0.23	1.78±0.09	1.94±0.17	1.83±0.16
Kortizol (ug/dl)	16.57±1.63	19.65±1.36	17.43±1.06	20.09±1.12

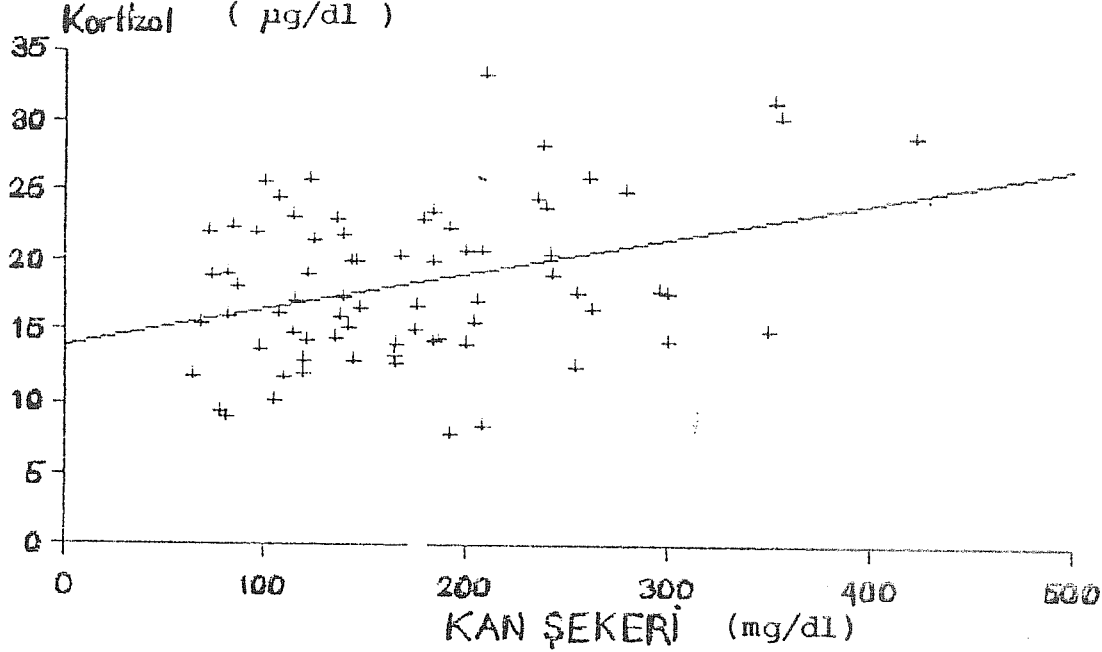
- + : Grup II: Komplikeşonsuz diabetikler, Grup III: Kronik komplikeşonlu diabetikler,  
 : Grup IV: Akut komplikeşonlu diabetik hastalar  
 \* : Grup I den (kontrol) önemli derecede farklı p<0.01  
 \*\* : Grup I den (kontrol) önemli derecede farklı p<0.05  
 Ş : Grup II den önemli derecede farklı p<0.05,  
 & : Grup III den önemli derecede farklı p<0.01

**Şekil 1:** Serum Total T3 seviyesi ile açlık kan şekeri arasındaki korrelasyon (R:-0.38, t:2.87>2.65, p<0.01).

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde yalnızca akut komplikasyonu olan diabetik hastalarda, kan şekeri ile sT4 değerleri arasında bir negatif korrelasyon saptanmıştır ( $r:-0,56, p<0,01$ ).

Bütün olgularda kan şekeri ile kortizol düzeyleri arasında pozitif bir korrelasyon bulunmuştur ( $r:0,32, p<0,01$ ) (Şekil 2).

mellitusu hastada T3, T4 ve sT3 düzeylerini kontrol grubundan anlamlı derecede düşük buldular. Schlienger ve arkadaşları<sup>(11)</sup>, 44 tip I, 39 tip II diabetli hastada ve kontrol grubunda yaptıkları araştırmada T4 seviyelerinde anlamlı bir fark bulmadılar ancak T3 seviyeleri her iki diabetik grupta kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü. Kabadi<sup>(12)</sup> tip



Şekil 2: Kortizol seviyesi ve açlık kan şekeri arasındaki korrelasyon ( $R:0,32, t:2,87>2,65, p<0,01$ ).

Kortizol düzeyi ile tiroid hormonları arasında ilişki araştırılmıştır. Kortizol ve T4 düzeylerinde genel ve gruplar içi değerlendirmede korrelasyon bulunamamıştır. Kortizol ve sT4 değerleri arasında da ilişki saptanamamıştır. Genel olarak kortizol ve T3 arasında anlamlı bir negatif korrelasyon bulunmuştur ( $r:-0,26, p<0,05$ ) (Şekil 3). Gruplar içi kortizol ve T3 ile genel ve gruplar içi kortizol ve sT3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

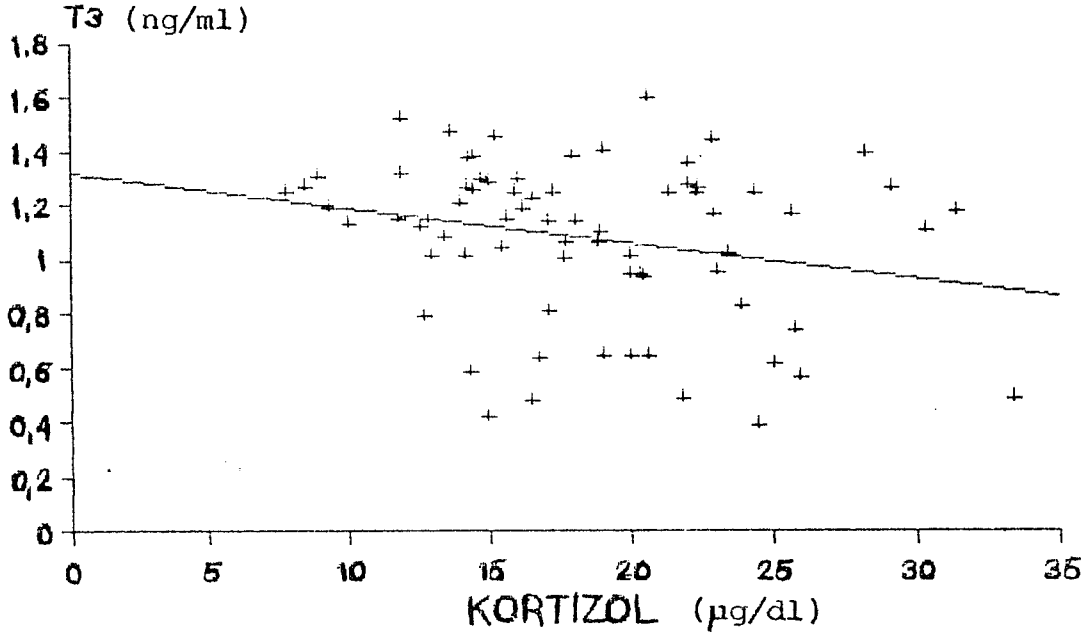
TSH düzeyleri ile T4, T3 ve sT4, sT3 düzeyleri arasında ilişki araştırılmış, gerek genel değerlendirmede gerekse ayrı ayrı grupların incelenmesinde önemli korrelasyon saptanamamıştır.

#### TARTIŞMA

Diabetes mellituslu hastalarda serum tiroid hormonlarında değişiklik olabileceği daha önce gösterilmiştir<sup>(2,9-13,20-22)</sup>.

Salardi ve arkadaşları<sup>(9)</sup> 91 tip I diabetes

diabetli hastalarda T4, sT4 ve TSH düzeylerini kontrol grubundan farklı bulamazken T3 düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu gözledi. Bu araştırıcı diabetikleri kan şekeri seviyelerine göre 3 gruba ayırdığı zaman, kan şekeri en yüksek olan grupta en düşük seviyelerde T3 saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Araştırmamızda da tip II diabetli hastalarda TSH, T4 v sT4 düzeylerini kontrol grubundan farklı bulmadık. T3 düzeyleri, akut komplikasyonlu diabetiklerde kontrol grubundan düşüktü. Serbest T3 düzeyleri ise bütün diabetik hastalarda kontrol grubundan düşük bulundu. Bizim hastalarımızda kan şekeri ile T3 ve sT3 düzeyleri arasında önemli bir negatif korrelasyon vardı. Kan şekeri en yüksek olan akut komplikasyonlu diabetik hastalarda gerek T3, gerekse sT3 düzeylerini hem kontrol grubundan hem de diğer diabetik gruplardan daha düşük bulduk. Total ve sT4 düzeylerinde kontrol grubu ve diabetik gruplar arasında fark bulamadık, ancak kan



**Şekil 3:** Serum T3 seviyeleri ve kortizol seviyeleri arasındaki korrelasyon ( $R:-0.26$ ,  $t:2.31>2$ ,  $p<0.05$ ).

şekeri ve sT4 düzeyleri arasında, özellikle akut komplikasyonu olan grupta bir negatif korrelasyon saptadık. Bulgularımız diğer araştırmaların bulguları ile uyumludur. Total T3 den çok sT3 düzeylerinde saptadığımız önemli azalmalar, bu hastalarda hipotiroidi tanısı konmasında, serbest hormon düzeylerinin de yardımcı olamayacağını, TSH düzeyi ve diğer testlerin kullanılması gerekliliğini kanıtlamaktadır.

Diğer araştırmacılar tarafından da bildirildiği gibi biz de, serbest ve total tiroid hormon düzeyleri ne olursa olsun, diabetik hastalarımızda TSH düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını saptadık (4,9,12,21-24).

Literatür taramamızda diabetik hastalarda kan kortizol düzeyinin T3 ve T4 seviyeleri üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık. Bazı araştırmacılar deksametazon verildikten sonra T3 düzeyinde azalma ile beraber rT3 düzeyinde artma olduğunu gözlemişler ve glukokortikoidlerin tiroid hormonlarının periferik metabolizmasına etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir (7,8). Sluszkiewicz (8), çeşitli nedenlerle 1-2 mg/kg prednizon tedavisi almakta olan çocuklarda tiroid hormonlarını incelemiş ve T3 de azalma, saptamıştır. Bunu, glukokortikoidlerin, tiroid hormonlarının periferik dönüşümüne etkisi ile yorumlamıştır. Glukokortikoidler,

prostaglandin sentezini inhibe ederek T4 den T3 oluşumunu azaltıp rT3 sentezini hızlandırıyor olabilirler. Diabetik hastalarımızda bu ilişkiyi incelemeye çalıştık. Kortizol düzeyi ile T3 düzeyi arasında anlamlı bir negatif korrelasyon saptık ve kan şekeri ile kortizol düzeyleri arasında bir pozitif korrelasyon olduğunu bulduk. Ancak sT3 ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ve kortizol düzeyleri 4 grupta da önemli farklılık göstermiyordu. Bulgularımız, diabetik hastalarda saptanan T3 ve sT3 düzeylerindeki azalmanın nedeninin endojen kortizol artışı olabileceği teorisini desteklememektedir.

Sonuç olarak araştırmamızda, tip II diabetes mellituslu hastalarda sT3 düzeyinin azaldığını ve kan şekeri en yüksek olan akut komplikasyonlu diabetik hastalarda gerek T3, gerekse sT3 düzeylerinin hem kontrol grubundan, hem de diğer diabetik gruplardan daha düşük olduğunu bulduk.

**Geliş Tarihi:** 19.9.1991

**Yayına Kabul Tarihi :** 15.12.1992

**KAYNAKLAR**

1. Schimmel M, Utiger RD: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications. *Ann Intern Med* 87: 760-768, 1977.
2. Chopra IJ, Solomon DH, Hepner GW, Morgenstein AO: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 90: 905-912, 1979.
3. Chopra J, Pardridge WM, Nicoloff JT: Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 98:946-957, 1983.
4. kaptein EM: Thyroxine kinetics in nonthyroidal illnesses. *J endocrinol Invest* 9 (suppl 4): 37-46, 1986.
5. Lim VS: Renal failure and thyroid function. *Int J Artif Organs* 9:385-386, 1986.
6. Tanyeri F, kansu E: kanserli hastalarda tiroid hormonları vebunların anemi ile ilişkisi. *Onkuzmayıs Üni. Tıp Fak. Derg* 5(3) 277-285, 1988.
7. Ingbar SH, Woeber KA: The thyroid gland. in: *Williams Textbook of Endocrinology* (6 th ed), R H Williams (ed), WB Saunders Co 1981, p. 133.
8. Sluszkiewicz E: Effect of prednisolone therapy on serum levels of thyroxine (T4), Triiodothyronine (T3) , reverse triiodothyronine (rt3), T3 binding capacity, basal TSH level and TSH response to thyreoliberin (TRH) in children. *Exp Clin Endocrinol* 85: 191-198, 1985.
9. Salardi S, Fava A, Cassio A, Cicognani A, Tassoni P, Pirazzoli P, Frejaville E, Balsamo A, Cozzuti E, Cacciari E: Thyroid function and prolactin levels in insulin dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes* 33: 522-526, 1984.
10. Madsbad S: Short term changes in levels of circulating T3 and reverse T3 in type I (insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 24: 137-138, 1983.
11. Schlienger JL, Anceau A, Chabrier G, North ML, Stephan F: Effect of diabetic control on the level of circulating thyroid hormones. *Diabetologia* 22: 486-488, 1982
12. Kabadi UM: Impaired pituitary thyrotroph function in uncontrolled type II diabetes mellitus : Normalization after recovery. *J Clin Endocrinol Metab* 3: 521-525, 1984.
13. kabadi UM: Serum T3 and reverse T3 concentrations: indices of metabolic control in diabetes mellitus. *Diabetes Res* 3:417-421, 1986.
14. Kingsley G, Getchell G: Direct ultramicro glucose oxidase method for determination of glucose in biological fluids. *Clin Chem* 6:466, 1960.
15. Hesch RE, Evered DC: Radioimmunoassay of triiodothyronine in unextracted human serum. *Birt Med J I*: 645-648, 1973.
16. Ellis SM, Ekins RP: The radioimmunoassay of serum free triiodothyronine and thyroxine. in: *Radioimmunoassay in clinical biochemistry*. C A Pasternak (ed), New York, Heyden, 1975, 187-194.
17. Sairam MR, Li CH: Human pituitary thyrotropin: isolation and chemical characterisation of subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 51: 336-342, 1973.
18. Diagnostic Products Corporation. Coat -A-Count Free Thyroxine 1985. (Package insert)
19. Sümbüloğlu K: Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik, Ankara, Matış yayınları, 1978, 118.
20. Glinoe D, Naeije R, Golstein J, Fernandez-Deville M, Vanhaelst L: Alterations in circulating thyroid hormones and thyroxine binding globulin levels during diabetic ketoacidosis. *J Endocrinol Invest* 3:67-69, 1980.
21. Sluszkiewicz E: Thyroid function in insulin dependent diabetic children. *Exp Clin Endocrinol* 87: 345-348, 1986.
22. Becherucci P, Seminara S, Paoletti I, Galluzzi F, Martinucci ME, Medici A, Parpagnoli M, Toni S, Bernardini S, Chiccoli A: Thyroid hormones low levels in insulin dependent diabetic young people. *J Endocrinol Invest* 12 (8 suppl 3): 151-152, 1989.
23. Boado R), Chopra IJ, Huang TS, Chin WW, Wettstein FO: A study of pituitary thyrotropin, its subunits and messenger ribonucleic acid in nonthyroidal illness. *Metabolism* 37: 395-399, 1988.
24. Bagchi N, Palaniswami N, Desai H, Felicetta J, Brown R: Decreased thyroidal response to thyrotropin in type II diabetes mellitus. *Metabolism* 37: 669-671, 1988.

