



**Burak Can AYAN<sup>a,\*</sup>**  
**Dünya YAVUZOĞLU<sup>b</sup>**

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

**ORCID<sup>a</sup>:** 0000-0003-4397-4027  
**ORCID<sup>b</sup>:** 0009-0004-0709-2734

**\*Sorumlu Yazar:** Burak Can AYAN  
**E-Posta:** bcan.ayan@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 08.08.2024  
**Kabul Tarihi:** 13.10.2024

**15 (3): 113-119, 2024**  
**DOI: 10.38137/vftd.1529416**

#### **Makale atfı**

Ayan, B.C. ve Yavuzoğlu, D. (2024).  
Tiroid hormonlarının metabolizma  
üzerindeki etkileri ve deiyodinaz  
enzimlerinin rolü, Veteriner Farmakoloji  
ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 15 (3),  
113-119. DOI: 10.38137/vftd.1529416.

## **TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMA ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE DEİYODİNAZ ENZİMLERİNİN ROLÜ**

**ÖZET.** Tiroit hormonlarının karbonhidrat, protein ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri yıllar boyunca kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve bu hormonların metabolizma üzerindeki etkileri ve özellikle de lipid metabolizmasında önemli bir yer tutar. Bu etkilerin düzenlenmesinde öncü olan dokularda farklı deiyodinaz (DIO) enzimleri görev alır. Bu deiyodinaz enzimleri; DIO1, DIO2 ve DIO3 şeklinde dokularda var olmasıyla beraber tiroit hormonlarını hedef dokularda aktif veya inaktif hale getirerek bulunduğu dokulardaki seyrinin, seviyesinin ve metabolizmanın düzenlenmesine katkı sağlar. Bu derlemede ise, metabolizma ile ilişkili olan tiroit hormonlarının karaciğerde, pankreasta, kahverengi yağ dokusunda, beyaz yağ dokusunda, hipotalamusta ve iskelet kasında var olan hangi deiyodinaz enzimi tarafından aktive veya inaktive edildiği ve bu süreçlerin metabolizmayı nasıl etkilediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Deiyodinaz, enzim, metabolizma, tiroit.

## **EFFECTS OF THYROID HORMONES ON METABOLISM AND THE ROLE OF DEIODINASE ENZYMES**

**ABSTRACT.** The effects of thyroid hormones on carbohydrate, protein and lipid metabolism have been extensively investigated over the years and their effects on metabolism are particularly significant in lipid metabolism. Tissue-specific deiodinase (DIO) enzymes are involved in the regulation of these effects. These deiodinase enzymes can be found in tissues in the form of DIO1, DIO2 and DIO3 and contribute to the regulation of the progress, level and metabolism of thyroid hormones in the target tissues by making them active or inactive. In this review, we aimed to investigate which deiodinase enzyme activates or inactivates thyroid hormones in liver, pancreas, brown adipose tissue, white adipose tissue, hypothalamus and skeletal muscle and how these processes affect metabolism.

**Keywords:** Deiodinase, enzyme, metabolism, thyroid.

## GİRİŞ

Tiroit hormonları (TH), kardiyovasküler sistemi, solunum ve üreme sistemi ile enerji metabolizmasını, nöral fonksiyonları, büyüme ve gelişmeyi düzenleyen en önemli hormonlardandır (Barrett ve ark., 2010; Melmed ve ark., 2020; Borsò ve ark., 2022). Protein, lipid ve karbonhidrat gibi makromoleküllerin anabolizması veya katabolizması yoluyla organizmada enerji dengesini düzenlerler (Sinha ve ark., 2018). Tiroit bezi tarafından sentezlenen ana hormon T4 iken, nükleer reseptörlere afinitesi daha yüksek olan ve dokularda metabolik olarak daha aktif olan hormon T3'tür (Severo ve ark., 2019). Tiroit hormonlarının biyolojik etkileri, T3'ün nükleer tiroit hormon reseptörleri ile etkileşimi ve bu reseptörlerin kromatine bağlanması gerçekleşir (Luongo ve ark., 2019).

Tiroit hormonu, dokuya özgü metabolik düzenleme sağlar ve bunun yanında büyüme ve gelişme üzerine de önemli fonksiyonlara sahiptir. TH etki mekanizması, tiroit hormon taşıyıcı sistemindeki değişiklikler, lokal ligandın aktivasyonu ve inaktivasyonu, tiroit hormonu reseptörü (TR) izoformlarının nispi seviyeleri, korepresörler ve koaktivatörlerin reseptör aktivitesini içerir (Brent, 2012). Tiroit disfonksiyonunun, neredeyse tüm doku ve organları etkileyebilmesinin nedeni, doku ve organların büyük bir kısmında tiroit hormon reseptörlerinin varlığını göstermesi ve optimal hücre fonksiyon için bu reseptörlerin aktivitesine olan ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, hedef dokularda normal fonksiyonun sağlanabilmesi için yeterli hücre içi tiroit hormonu konsantrasyonlarının bulunması gereklidir (Severo ve ark., 2019). Hipertiroidizm, tiroit hormonunun aşırı üretimi ile karakterize edilen bir durumdur ve bu fazla hormon üretimi artan enerji sarfiyatı, kilo kaybı, düşük kolesterol seviyeleri, yüksek lipoliz ve yüksek glukoneogenez ile belirginleşen hipermetabolik bir tabloya yol açar. Bunun aksine, tiroit hormonunun yetersiz üretimi ile karakterize hipotiroidizmde ise, azalmış enerji sarfiyatı, kilo alımı, yüksek kolesterol seviyeleri, azalmış lipoliz ve glukoneogenez ile belirginleşen hipometabolik bir tabloya neden olur (Melmed ve ark., 2020).

Tiroit hormonlarının adipoz doku üzerindeki etkileri hem lipogenez hem de lipoliz süreçlerini kapsar; ancak, TH seviyeleri arttığında genel net etki lipid kaybı yönündedir. Ayrıca, tiroit hormonu, önemli metabolik yolların enerji dengesini kontrol eder ve enerji depolama ile tüketiminde kritik bir rol oynar (Liu ve Brent, 2010).

Dolaşım sisteminde, T4 ve T3 hormonlarının büyük bir kısmı, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin ve albümin gibi serum taşıyıcı proteinlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır (Liu ve Brent, 2010). T4 ve T3 hormonları daha sonra, monokarboksilat taşıyıcı 8 (MCT8), organik-anyon taşıyıcı polipeptit 1 (OATP1) ve L-tipi amino asit taşıyıcı (LAT) gibi plazma membran taşıyıcıları aracılığıyla hücrelere girer. Hücre içine girdikten sonra tiroit hormonları, hücre

içindeki T3 konsantrasyonunu kontrol eden deiyodinazlar (DIO1, DIO2 ve DIO3) olarak bilinen bir enzim ailesi tarafından aktive edilir veya inaktive edilir (Visser ve ark., 2013; Mullur ve ark., 2014). DIO1, T3 konsantrasyonunun intratiroidal düzenleyicisi olarak işlev görür ve dolaşımdaki T3'ün ana tiroit dışı kaynağı olarak görev yapmak üzere serum T4'ü T3'e dönüştürür. DIO2, T3'ü oluşturmak için T4'ü deiyodine ederken, DIO3 hem T4'ü hem de T3'ü inaktive ederek bu hormonların etkilerini azaltır (Pucci ve ark., 2000; Visser ve ark., 2013).

Metabolizmanın düzenlenmesinde tiroit hormonunun etkisi, öncelikle karaciğer, pankreas, kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, hipotalamus ve iskelet kası olmak üzere, birçok önemli organ ve doku aracılığıyla gerçekleşir (Mullur ve ark., 2014). TH'nun lipid metabolizması üzerindeki etkileri, giderek ayrıntılı bir şekilde incelenmekte olup, bu hormonların lipid homeostazı üzerindeki düzenleyici rolü, enerji metabolizması ve organizma üzerindeki etkilerinin kritik bir öneme sahip olduğu anlaşılmaktadır (Rocha ve Libby, 2008). Bu derlemede, tiroit hormonlarının dokulardaki enzimleri olan deiyodinazların metabolizmayı nasıl etkilediğini ayrıntılı bir şekilde ele alınacaktır.

## Karaciğer

Karaciğer genellikle hormondan bağımsız bir organ olarak kabul edilmektedir, ancak sağlık ve hastalık durumlarında tiroit bezi ile karaciğer arasında son derece karmaşık bir ilişki mevcut olup her iki organın homeostatik dengesinin korunması açısından kritik bir öneme sahiptir. Tiroit hormonları vücudun tüm hücre metabolizmasında rol oynadığından, karaciğerin de tiroitten etkilenmesi beklenir. Bununla birlikte, karaciğer ve tiroit arasındaki ilişki sıklıkla göz ardı edilmekte ancak karaciğer hastalıklarında tiroit fonksiyonu yeterince araştırılmamaktadır (Piantanida ve ark., 2020).

Önceden de belirtildiği üzere T3 ve T4 hemen hemen her organ sistemini etkileyen iki ana tiroit hormonudur. Fizyolojik koşullar altında T4, tiroit bezi tarafından kan dolaşımına salgılanan birincil tiroit hormon olmasına karşın T4'ün tiroit hormon reseptörüne (THR) bağlanma afinitesi T3'e göre belirgin derecede düşük olduğu belirtilmektedir (Kowalik ve ark 2018; Chi ve ark., 2019). T4'ün T3'e dönüşümü, ekstratiroidal dokudaki iyodotironin deiyodinazları (DIO1, DIO2 ve DIO3) içeren iyodotironin seleno-deiyodinaz enzim sistemi tarafından düzenlenir (Chi ve ark., 2019; Piantanida ve ark., 2020). DIO1 ve DIO2, prohormon T4'ün biyolojik olarak daha aktif formu olan T3'e dönüşümünü aktive eder. DIO1 enzimi, esas olarak karaciğer ve böbreklerde bulunur ve bu organlarda T4'ü T3'e dönüştürerek tiroit hormonlarının periferik aktivitesini düzenler. DIO3 ise farklı bir mekanizma ile işlev görür; T3'ü inaktive ederek veya T4'ü inaktif metabolit olan reverse T3'e (rT3) ve T2'ye dönüştürerek hücre içi T4'ün biyolojik aktivasyonunu engeller. DIO3 enzimi, karaciğer, merkezi sinir sistemi, pankreas ve deri gibi çeşitli dokularda bulunur ve bu dokularda T3 ve T4 hormonlarının etkisini inaktive ederek hücre metabolizmasının hassas bir şekilde

düzenlenmesini sağlar (Bartalena ve Piantanida, 2019; Tanase ve ark., 2020). Son yapılan çalışmalarda, T2'nin tiromimetik aktiviteye sahip olduğunu ve T3'ün karaciğer metabolizması üzerindeki bazı etkilerini taklit edebileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, başlangıçta sadece inert metabolitler olarak kabul edilen T2 veya rT3'ün aslında biyolojik olarak aktif olabileceğini ve tiroit hormonlarının metabolik etkilerini modüle edebileceğine değinilmiştir (Chi ve ark., 2019).

DIO1, DIO2 ve DIO3 enzimlerinin ekspresyon seviyeleri ve aktiviteleri, farklı dokular arasında değişiklik gösterir. Karaciğer, tiroit hormonu taşınma ve metabolizmasındaki ilk sistem olması nedeniyle özel bir öneme sahiptir. Karaciğer, plazma T4'ünün yaklaşık %5-10'unu tek bir geçiş sırasında alarak, bu hormonun dolaşımdaki plazma seviyelerini doğrudan etkiler (Chi ve ark., 2019; Luongo ve ark., 2019); bunun yanı sıra, karaciğer başlıca tiroit hormonu taşıyıcı proteinlerini sentezler: tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR) ve albümin (A) olup bunlar dolaşımdaki tiroit hormonunun hızla değiştirilebilir bir havuz sağlar ve dolaşımdaki TH seviyelerinde veya THR bağlanması için aktif hormonların mevcudiyetinde dokuya özgü bir artış veya azalmaya neden olur (Bartalena ve Piantanida, 2019; Chi ve ark., 2019; Piantanida ve ark., 2020). Bu nedenle, karaciğer fonksiyon bozukluğu, tiroit hormonlarının biyoyararlanımında önemli bir varyasyona neden olabilir. Karaciğerin tiroit hormonlarının metabolizmasındaki rolü, tiroit hormonlarının biyolojik etkilerini modüle eden çeşitli faktörlerin hassas bir şekilde düzenlenmesini içerir ve bu nedenle karaciğer sağlığı, genel tiroit hormon dengesini doğrudan etkilediği gözlemlenmiştir (Piantanida ve ark., 2020).

Sağlıklı bir karaciğerde, hepatositler yüksek düzeyde DIO1 enzimini eksprese ederken, stromal hücreler düşük düzeyde DIO3 enzimini eksprese ederler. Ancak, karaciğer hasarı oluştuğunda hepatositlerde DIO1 ekspresyonunda belirgin bir azalma tespit edilirken, stromal hücrelerde, özellikle fibrojenik miyofibroblastlarda DIO3 ekspresyonu artar (Gionfra ve ark., 2019). Bu değişiklikler, karaciğerin tiroit hormonları üzerindeki düzenleyici rolünde önemli etkiler yaratır ve karaciğerin hasarı sonrası iyileşme süreçlerinde tiroit hormon metabolizmasının nasıl modüle edildiğine dair önemli bilgiler sunar.

Hipotiroidizmle ilişkili olan artmış hepatosteatoz genellikle düşük serum tiroit hormon seviyeleriyle bağlantılı olmasına rağmen son araştırmalar serumdaki tiroit stimüle edici hormonunu (TSH) seviyelerinin yüksekliği, TSH'nun karaciğerdeki TSH reseptörlerine bağlanarak lipid metabolizmasını modüle edebileceğini öne sürmektedir. Bu süreçte, deiyodinaz enzimleri kritik bir öneme sahiptir. Karaciğerde yer alan DIO1 enzimi, T4'ün T3'e dönüşümünü katalizler ve bu şekilde lokal tiroit hormon seviyelerini regüle eder. DIO1 aktivitesindeki değişiklikler, karaciğerdeki lipid metabolizmasını ve TSH'nin etkilerini modüle ederek

hepatik lipid homeostazının bozulmasına yol açabilir (Sinha ve ark., 2018).

### Pankreas

Pankreas, organizmanın homeostatik süreçlerini kapsayan ve bununla birlikte yaşam kalitesi ve refahı için gerekli olan hem endokrin hem de ekzokrin işlevlerini yürüten bir organdır (Goulart-Silva ve ark., 2020). Mevcut verilere göre, pankreasın işlevinin bir dizi hormonun etkisi altında olduğunu ve tiroit hormonlarının bu hormonlar arasında önemli ve düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Pankreas vücuttaki birçok biyolojik reaksiyonun oldukça aktif ve güçlü bir düzenleyicisidir, bu nedenle herhangi bir patolojik ve hatta fonksiyonel değişiklik durumlarında değişen derecelerde metabolik bozukluklara yol açar (Ratsa ve ark., 2023). Üç deiyodinazın koordineli aktivitesi hem T4 hem de T3'ün serum ve doku seviyelerini etkiler (Luongo ve ark., 2019). Yetişkinlerde, DIO3 ekspresyonu büyük oranda pankreatik beta hücrelerinde, beyin, plasenta, gebe uterusu ve deride bulunur (Russo ve ark., 2021). Ayrıca, pankreatik beta hücrelerinin, aktif tiroit hormonlarını düzenlemenin yanı sıra lokal serbest iyot konsantrasyonları oluşturan DIO3 enzimi sürekli bir ifadesini sergilediği iyi bilinmektedir. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar tiroit durumu ile pankreas fonksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Rodríguez-Castelán ve ark., 2023).

TH'larının diğer hormonların ve diğer endokrin bezler üzerinde de etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle, otoimmün tiroit hastalıkları, hipotiroidizm ve hipertiroitizm ve anormal TH sinyal yolu dahil olmak üzere tiroit disfonksiyonu pankreas disfonksiyonlarına neden olabilir (Chen ve ark., 2018).

Hedef hücrelerde lokal T4'ten T3'e dönüşümden sorumlu enzim olan DIO2'nin pankreatit indüksiyonuna yanıt oluşturarak pankreasta yukarı yönde regülasyonuna etki etmektedir. Daha da önemlisi, hipertiroiti durumunda ekspresyonu artan DIO3 de pankreasta yukarı regüle olmuştur. DIO3 artışı sadece pankreastaki lokal hipertiroitizmin bir göstergesi olmamakla birlikte, aynı zamanda hem T4 hem de T3 hormonlarının etkisini sonlandıran ana inaktive edici enzim olduğu için muhtemelen hormon artışını da sınırlar. Son olarak, DIO1 ifadesi geçici olarak aşağı regüle edilmiştir. Bu aşağı regülasyonun mekanizmaları tam olarak açıklanmamıştır, ancak pankreatit sırasında salınan inflamatuvar sitokinlerin DIO1 ekspresyonunu azaltmaya katkıda bulunması olasıdır (Malagola ve ark., 2019).

### Yağ Dokusu

Tiroit hormonlarının önemli hedeflerinde biri olan yağ dokusu, lipid taşınması, sentezi ve mobilizasyonundaki işleviyle birlikte lipid depolanması için ana bölgedir. Yağ dokusu enerjili yağ formunda depolar, böylece metabolik enerji açlık veya hastalık durumlarında kullanılmasının yanında enerji rezervlerini düzenleyen ve organizmanın homeostazını koruyan birçok madde salgılayan bir mekanizma olarak işlev görür (Obregon, 2014).

### Kahverengi Yağ Dokusu (KYD)

Tiroit hormonları KYD aktivitesine etkisi kritik olmasının yanında hücre içi seviyeleri, T4'ün aktif formu olan T3'e dönüşümünü katalize eden DIO1 ve DIO2 tarafından kontrol edilir (Shu ve ark., 2017; Yau ve ark., 2019). Adipositler içinde bulunan T4'ün T3'e hücre içi dönüşümünü katalize eden DIO2 enzimini eksprese eden kahverengi yağ dokusudur (Yau ve Yen, 2020). KYD gelişimi ve kahverengi adipogenezin erken aşamalarında etkin olan DIO3 ekspresyonu, ayrıca gelişmekte olan kahverengi adipositlerde tiroit hormonu sinyalizasyonunun azalmasına yol açar (Bianco ve McAninch, 2013). T3, KYD'nda bulunan mitokondriyal ayrılma proteini UCP1'in induksiyonunu tetikleyerek metabolik verimsizliği aktive eder ve bu yolla termojenezi uyardığı belirtilmiştir (Yau ve ark., 2019; Yau ve Yen, 2020). T3 azalması veya olmaması durumunda ise KYD'nun termojenik kapasitesi büyük oranda azaldığından tam tersi bir durum ortaya çıkar (Zekri ve ark., 2022). Klinik olarak bu süreçler, şiddetli hipertiroitizm ve hipotiroitizm hastalarında sırasıyla gözlenen hipertermi ve hipotermi olarak kendini gösterir (Yau ve ark., 2019).

Organizmayı uzun süreli soğuğa maruz kalma durumundan, kilo alımından ve hipotermiden korumak için; KYD'da yağ asitlerinin oksidasyonunu, elektron taşıma aktivitesini ve ısı üretmek için UCP1 ekspresyonunu en üst düzeye getirir ve metabolik değişiklikler meydana gelir (Cicatiello ve ark., 2018; Yau ve Yen, 2020; Zekri ve ark., 2022). Daha da önemlisi, soğuğa maruz kalma durumunda, T4'ün T3'e hücre içi dönüşümüyle sonuçlanan DIO2 aktivitesinde bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir (Zekri ve ark., 2022). DIO2'nin en belirgin metabolik rolü, insan yenidoğanları da dahil olmak üzere küçük memelilerin KYD'unda enerji harcamasını düzenlemesidir ve metabolik olarak aktif kalmasına rağmen yaşla birlikte geriler Soğuğa maruz kalma esnasında, DIO2'nin noradrenerjik induksiyonuyla UCP1 ekspresyonunun hücre içi T3 uyarımında bir artışa, ATP üretimi ile artan mitokondriyal solunuma ve ısı üretimine yol açar. KYD'da DIO2 induksiyonunun sistemik olarak bazı T3 aracılı etkilere sahip olabileceğini düşünülür. KYD soğuk tarafından DIO2'nin bu şekilde indüklenmesi, adaptif termojenez sırasında adipositler içindeki TH eylemleri üzerinde T4'ün T3'e dönüşümünün önemini vurgulamaktadır (Yau ve Yen, 2020). DIO2'nin inaktivitesi durumunda, normalde TH tarafından RNA seviyesinde yukarı regüle edilen UCP-1 seviyesini azaltır. DIO2 bu nedenle KYD aktivitesinin bir belirteci olarak kabul edilir (Cicatiello ve ark., 2018).

### Beyaz Yağ Dokusu (BYD)

BYD'nun lipid depolama bölgesi olduğu uzun yıllardır bilinir ayrıca deri altında ve iç organlarda depolanır ve burada karaciğer, pankreas ve bağırsaklar gibi karın içi organları çevreler (Yau ve Yen, 2020; Stan, 2022). İnsanlarda en büyük dokulardan biri olan BYD; sağlıklı

bireylerde toplam vücut ağırlığının yaklaşık %10-15'ini, obez bireylerde ise %50'sini oluşturur. Çeşitli anatomik lokasyonlarda dağılmış şekilde bulunan BYD genel olarak subkutan, visseral ve intraabdominal yağ olarak sınıflandırılır (Stan, 2022). BYD'nun temel işlevleri endokrin aktivitesi, insülin sinyali ve enerji homeostazi, iki karşıt eylem olmasına rağmen birbirleriyle olan ilişkilerin gerçekleştirilmesini sağlar: aşırı kalori alımında enerjinin trigliserit olarak depolanması, sentezi ve kalori açığı durumunda diğer dokular tarafından kullanılmak üzere enerjinin serbest bırakılması gibi işlevlerine rağmen açlık gibi enerji açığı durumlarında, beyaz adipositler trigliseritleri yağ asitlerine ve gliserole parçalar, bunlar dolaşıma salınır ve diğer dokular tarafından kullanılır. Bu nedenle, BYD'nin işlevi enerji dengesinin ve lipid homeostazının düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığına değinilmiştir (Phillips, 2019; Desoye, 2021).

DIO1 ve DIO2, inguinal BYD'nun aksine, epidermal BYD'da neredeyse hiç ifade edilmez, bundan dolayı epidermal BYD'nda bu enzimlerin aktiviteleri gerçekleştirmediği belirtilmiştir. Tüm TR izoformları ve MCT8 deri altı yağ dokusunda bulunur (Ortega ve ark., 2012). Epidermal BYD'taki DIO1 ekspresyonu, karaciğerde bulunan DIO1'in yalnızca %1'i kadardır ve buna benzer olarak, DIO2 mRNA seviyesi BYD'daki DIO2'nin %7'si olduğu gösterilmiştir (Calvo ve ark., 2011). Öte yandan, beyaz adipositlerde DIO2 enziminin ekspresyonu artar ve bu artış enerji harcamasıyla ilişkilidir. Yüksek yağ içeren diyetlerde DIO1 ve leptin ekspresyonunu uyarılırken, kalori kısıtlamasında DIO1 aktivitesinin yanı sıra leptin seviyeleri azalır ve leptin aracı SCD-1 seviyeleri artar. Leptin'in aşırı ekspresyonunda DIO1 aktivitesini artar ve SCD-1 ekspresyonunu aşağı doğru regüle ettiği belirtilmiştir. Kahverengi adipositlerde olduğu gibi, beyaz adipositlerde de DIO2, lipogenezde ve adiposit farklılaşmasında ilgili genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik ve önemli bir rol oynarken, DIO3 beyaz adipositlerin proliferasyonunu sağladığı bulunmuştur (Cicatiello ve ark., 2018).

### Hipotalamus

Tiroit hormonu, hipotalamus üzerindeki etkileriyle metabolizmanın regülasyonuna sağlamaktadır. Böylelikle, TH üretimi HPT eksenince düzenlenerek T4, hipotalamusa ve hipofize negatif geri bildirim sağlar. Lokal olarak bulunan DIO2 enzimi, T4'ü T3'e dönüştürerek ve TRβ2'ye bağlandıktan sonra hipotalamustaki tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) ve hipofizdeki TSH baskıladığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2020; Köhrle ve Frädrieh, 2022). Hipotalamusta T3 artışı aynı zamanda TRH mRNA baskılanmasına da neden olurken gıda yoksunluğunda, periferik TH seviyelerinde ki düşüşe rağmen, hipotalamus içinde T3'te lokalize bir artış görülür ve bu da oreksijenik sinyalleri artırır ve TRH üretimini azaltır. Hipotalamus muhtemel hipertiroiti durumunda dağılımı sağlanacak olan enerji depolarını korumak için azalmış TH seviyelerini koruduğu belirtilmiştir (Cicatiello ve ark., 2018). DIO2, T4'e yüksek afinitesi sayesinde, T4'ü T3'e dönüştürür ve hücre içinde T3'ün lokal olarak üretiminden başlıca sorumlu

olduğu kabul edilir ayrıca hipofiz bezi ve hipotalamus gibi çeşitli yerlerde varlığı tespit edilmiştir (SaKYDino ve ark., 2021; Köhrle ve Frädrieh, 2022). T4 seviyeleri düşük olduğu ve geri bildirim azaldığı durumlarda, hipotalamusta TRH artar ve hipofizi TSH salgılaması için stimüle eder; TSH daha sonra tiroit bezini iyot konsantrasyonu sağlaması için ve TH sentezlemesi için stimüle eder (Liu ve ark., 2020).

Medial bazal hipotalamustaki DIO2 ve DIO3'ün varlığı, bu iki enzimi de stratejik yönden metabolizmanın nöral düzenlemesinin merkezi bir noktasına yerleştirir buna istinaden farelerde gerçekleştirilen araştırmalarda, açlık durumunda hipotalamik DIO2 mRNA seviyelerini ve DIO2 aktivitesini artırdığını göstermektedir (Fontes ve ark., 2017). Bu nedenle, aç bırakılan farelerde gözlemlenen TRH mRNA'sındaki azalma, TH sinyalindeki bu lokalize artışla açıklanabilir (Russo ve ark., 2021).

Açlık durumunda hipotalamusta artan T3 düzeylerinin varlığı, merkezi T3 seviyelerindeki değişimler çeşitli metabolik durumlarda ortaya çıktığını gösterir. Bu değişimlerde hipofizde bulunan DIO2 azalmaya, artmış hipotalamik DIO2 aktivitesi varlığında ise düşük periferik T3 seviyeleri ile korelasyon ortaya çıkar. Hipotalamustaki artan DIO2 aktivitesi, lokal T3 konsantrasyonlarının yükselmesine yol açar; bu durum, oreksijenik NPY/AgRP nöronlarını aktive ederken, anoreksijenik POMC nöronlarını inhibe ederek hiperfajiye yol açtığı belirtilmiştir (Cicatiello ve ark., 2018).

### İskelet Kası

İskelet kası, insanlarda toplam vücut ağırlığının %40-50'sini temsil eder ve metabolizma, ısı üretimi, duruşun korunması ve tüm vücut enerji harcamasında kritik bir öneme sahiptir (Cicatiello ve ark., 2018; Miro ve ark., 2023). Tiroit hormonları ise iskelet kası mimarisi, rejenerasyonu, metabolizması ve işlevi üzerinde önemli ve çeşitli etkileri bulunmaktadır (Cicatiello ve ark., 2018; Zhou ve ark., 2019). İskelet kası gelişimi sürecinde, doğum sonrası ilk günlerde DIO2 yüksek seviyelerde düzenlenmesinin yanında kas kök hücrelerinin farklılaşmasında DIO2 aktivitesi yüksek seviyelere ulaşmasına rağmen 30. gün itibarıyla azaldığı görülür (Dentice ve ark., 2014). Çeşitli araştırmalar sonucunda, DIO2 ve DIO3 deiyodinazlar ve TR'lerin aracılık ettiği TH'lerin etkisinin hücre içi modülasyonu, iskelet kasının miyojenik gelişimi, rejenerasyonu ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını gösteriyor (Nappi ve ark., 2022). TH sinyal sürecinin tüm bileşenleri, yani tiroit hormon TR ve TH taşıyıcıları (MCT8 ve MCT10), ve DIO2 ve DIO3 enzimlerine kadar hem kemirgenlerin hem de insanların iskelet kasında ifade edilir (Cicatiello ve ark., 2018).

Sıçan modelinde yapılan çalışmalarda, ciddi miktarlarda kilo kaybından sonra iskelet kasındaki protein döngüsünde azalmaya ve yağ birikimine yol açan termojenezin baskılanmasından sorumlu olabileceğini gösterilmiştir. Buna ek olarak, kalori

açığında ve yeniden beslenme sürecinde iskelet kasındaki T3'ün seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir. Yeniden beslenme döneminde DIO2 enziminin gastrocnemius kasında çok daha düşük seviyelerde olduğu ancak soleus veya tibialis anteriorda değişiklik göstermediği görülmüştür. Kalori açığında ve sonrasında süreçte iskelet kasında önemli oranda artan DIO3 enzimine rastlanmıştır (Calonne, 2019). Sıçan modellerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, kalori kısıtlanmasında sonra iskelet kasındaki DIO3'ün rolünü ve aktivitesini daha da ortaya çıkarmış ve DIO3'ün tiroit hormonlarının inaktivasyonu yoluyla adaptif termojenezin baskılanmasıyla yağ birikimine yol açmıştır. Kalori kısıtlaması sürecinde DIO3 aktivitesinin azaldığı ve yağ birikimi esnasında daha düşük bir seviyede kaldığı ortaya konulmuştur. İskelet kasında lokal hipotiroitizm olduğu ve bunun da adaptif termojenezde bir azalmaya yol açmasına rağmen tiroit hormonlarının kanda normal seviyelerde olduğu bildirilmiştir (Di Munno ve ark., 2021). Bu potansiyel olarak klinik bir sorun olabileceği ve plazma tiroit hormonlarının düzeylerinin dokuya özgü tiroit hormon seviyelerinin bir göstergesi olmadığından yeni biyobelirteçler gerekebileceği bildirilmiştir (Sawicka-Gutaj ve ark., 2022).

### SONUÇ

Organizmanın genel olarak kardiyovasküler, solunum ve üreme sistemi ile nöral fonksiyonları, büyüme ve gelişmeyi düzenlenmesine yardımcı olan tiroit hormonlarının dokulardaki etkisiyle metabolizmanın regülasyonuna katkı sağlar. Metabolizmayı düzenlerken karaciğer, pankreas, kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, hipotalamus ve iskelet kasında bulunan DIO1, DIO2 ve DIO3 enzimleri ile birlikte tiroit hormonlarının hücre içindeki aktivasyonunu veya inaktivasyonunu gerçekleştirir. Bu düzenleme, metabolik hızın kontrolünden termojenik yanıtların yönetimine kadar birçok önemli işlevin optimal şekilde yürütülmesini sağlamakla kalmayıp tiroit hormonlarının metabolizma üzerindeki geniş kapsamlı etkileri, organizmanın genel homeostazisini ve sağlığını koruma açısından vazgeçilmezdir. Bu metabolik süreçlerin bahsedilen ve diğer dokulardaki etkilerinin, ilerleyişinin ve sonuçlarının aydınlatılması için daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

- Barrett, K. E., Boitano, S., Barman, S. M., Brooks, H. L. (2010). The Thyroid Gland In: *Ganong's Review of Medical Physiology*. Ed; Ganong WF., 23<sup>rd</sup> Ed., Section IV Endocrine & Reproductive Physiology, Chapter 20, The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 2010; pp. 290-315.
- Bartelena, L. & Piantanida, E. (2019). Serum thyroid hormone-binding proteins. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Vol. 4, pp. 442-447). Elsevier.
- Bianco, A. C. & McAninch, E. A. (2013). The role of thyroid hormone and brown adipose tissue in energy homeostasis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 1(3), 250-258.

- Borsò M., Agretti, P., Zucchi, R. & Saba, A. (2022). Mass spectrometry in the diagnosis of thyroid disease and in the study of thyroid hormone metabolism. *Mass Spectrometry Reviews*, 41(3), 443-468.
- Brent, G. A. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of Clinical Investigation*, 122(9), 3035-3043.
- Calonne, J., Isacco, L., Miles-Chan, J., Arsenijevic, D., Montani, J. P., Guillet, C. & Dulloo, A. G. (2019). Reduced skeletal muscle protein turnover and thyroid hormone metabolism in adaptive thermogenesis that facilitates body fat recovery during weight regain. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 119.
- Calvo, R. M. & Obregon, M. J. (2011). Presence and regulation of D1 and D2 deiodinases in rat white adipose tissue. *Metabolism*, 60(9), 1207-1210.
- Chen C., Xie, Z., Shen, Y. & Xia, S. F. (2018). The roles of thyroid and thyroid hormone in pancreas: physiology and pathology. *International Journal of Endocrinology*, 2018.
- Chi H. C., Tsai, C. Y., Tsai, M. M., Yeh, C. T. & Lin, K. H. (2019). Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 1-15.
- Cicatiello A. G., Di Girolamo, D. & Dentice, M. (2018). Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 474.
- Dentice, M., Ambrosio, R., Damiano, V., Sibilio, A., Luongo, C., Guardiola, O. & Salvatore, D. (2014). Intracellular inactivation of thyroid hormone is a survival mechanism for muscle stem cell proliferation and lineage progression. *Cell Metabolism*, 20(6), 1038-1048.
- Desoye, G. & Herrera, E. (2021). Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Progress in Lipid Research*, 81, 101082.
- Di Munno, C., Busiello, R. A., Calonne, J., Salzano, A. M., Miles-Chan, J., Scaloni, A. & Silvestri, E. (2021). Adaptive thermogenesis driving catch-up fat is associated with increased muscle type 3 and decreased hepatic type 1 iodothyronine deiodinase activities: a functional and proteomic study. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 631176.
- Fontes, K. N., Cabanelas, A., Bloise, F. F., Andrade, C. B. V. D., Souza, L. L., Wilieman, M. & Ortega-Carvalho, T. M. (2017). Differential regulation of thyroid hormone metabolism target genes during non-thyroidal illness syndrome triggered by fasting or sepsis in adult mice. *Frontiers in Physiology*, 8, 828.
- Gionfra F., De Vito, P., Pallottini, V., Lin, H. Y., Davis, P. J., Pedersen, J. Z. & Incerpi, S. (2019). The role of thyroid hormones in hepatocyte proliferation and liver cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 532.
- Goulart-Silva, F., Pessoa, A. F. M., Costa, R. G. F., Bargi-Souza, P., Santos, M. F. & Nunes, M. T. (2020). Effect of thyroid hormones on rat exocrine pancreas morphology and function. *Life sciences*, 245, 117385.
- Kowalik, M. A., Columbano, A. & Perra, A. (2018). Thyroid hormones, thymimetics and their metabolites in the treatment of liver disease. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 382.
- Köhrle, J. & Frädrieh, C. (2022). Deiodinases control local cellular and systemic thyroid hormone availability. *Free Radical Biology and Medicine*.
- Liu, Y. Y. & Brent, G. A. (2010). Thyroid hormone crosstalk with nuclear receptor signaling in metabolic regulation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(3), 166-173.
- Liu, Y. Y., Milanese, A. & Brent, G. A. (2020). Thyroid hormones. In: *Hormonal Signaling in Biology and Medicine* (pp. 487-506). Academic Press.
- Luongo C., Dentice, M. & Salvatore, D. (2019). Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(8), 479-488.
- Malagola, E., Chen, R., Bombardo, M., Saponara, E., Dentice, M., Salvatore, D. & Sonda, S. (2019). Local hyperthyroidism promotes pancreatic acinar cell proliferation during acute pancreatitis. *The Journal of Pathology*, 248(2), 217-229.
- Melmed, S., Koenig, R., Rosen, C., Auchus, R. & Goldfine, A. (2020). *Williams Textbook of Endocrinology 14<sup>th</sup> Edition*. Philadelphia: Elsevier. p. 1792.
- Miro C., Nappi, A., Sagliocchi, S., Di Cicco, E., Murolo, M., Torabinejad, S. & Cicatiello, A. G. (2023). Thyroid Hormone Regulates the Lipid Content of Muscle Fibers, Thus Affecting Physical Exercise Performance. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12074.
- Mullur R., Liu, Y. Y. & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*.
- Nappi, A., Murolo, M., Cicatiello, A. G., Sagliocchi, S., Di Cicco, E., Raia, M. & Miro, C. (2022). Thyroid Hormone Receptor Isoforms Alpha and Beta Play Convergent Roles in Muscle Physiology and Metabolic Regulation. *Metabolites*, 12(5), 405.
- Obregon, M. J. (2014). Adipose tissues and thyroid hormones. *Frontiers in Physiology*, 5, 479.
- Ortega, F. J., Jilkova, Z. M., Moreno-Navarrete, J. M., Pavelka, S., Rodriguez-Hermosa, J. I., Kopecký, J. & Fernandez-Real, J. M. (2012). Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects. *International Journal of Obesity*, 36(2), 320-324.
- Phillips, K. J. (2019). Beige fat, adaptive thermogenesis, and its regulation by exercise and thyroid hormone. *Biology*, 8(3), 57.

- Piantanida E., Ippolito, S., Gallo, D., Masiello, E., Premoli, P., Cusini, C. & Tanda, M. L. (2020). The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43, 885-899.
- Pucci, E., Chiovato, L. & Pinchera, A. (2000). Thyroid and lipid metabolism. *International Journal of Obesity*, 24(2), S109-S112.
- Ratsa, V., Vasyliuk, A., Dorofeieva, A. A. & Hodoroh, A. Evaluation of Lipid Metabolism Indicators In: Patients with Chronic Pancreatitis Combined with Hypothyroidism. *Biological Sciences*, 60, 2023
- Rocha, V. Z. & Libby, P. (2008). The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid*, 18(2), 175-183.
- Rodríguez-Castelán, J., Delgado-González, E., Rodríguez-Benítez, E., Castelán, F., Cuevas-Romero, E., Anguiano, B. & Aceves, C. (2023). Preventive Effect of Molecular Iodine in Pancreatic Disorders from Hypothyroid Rabbits. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14903.
- Russo S. C., Salas-Lucia, F. & Bianco, A. C. (2021). Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action. *Endocrinology*, 162(8).
- SaKYDino, L., Vassalle, C., Del Seppia, C. & Iervasi, G. (2021). Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinology and Metabolism*, 36(5), 952-964.
- Sawicka-Gutaj, N., Erampamoorthy, A., Zybek-Kocik, A., Kyriacou, A., Zgorzalewicz-Stachowiak, M., Czarnywojtek, A. & Ruchała, M. (2022). The role of thyroid hormones on skeletal muscle thermogenesis. *Metabolites*, 12(4), 336.
- Severo, J. S., Morais, J. B. S., de Freitas, T. E. C., Andrade, A. L. P., Feitosa, M. M., Fontenelle, L. C. & do Nascimento Marreiro, D. (2019). The role of zinc in thyroid hormones metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*.
- Shu, L., Hoo, R. L., Wu, X., Pan, Y., Lee, I. P., Cheong, L. Y. & Xu, A. (2017). A-FABP mediates adaptive thermogenesis by promoting intracellular activation of thyroid hormones in brown adipocytes. *Nature Communications*, 8(1), 14147.
- Sinha R. A., Singh, B. K. & Yen, P. M. (2018). Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 259-269.
- Stan L. (2022). Thyroid Hormones and Adipose Tissues.
- Tanase D. M., Gosav, E. M., Neculae, E., Costea, C. F., Ciocoiu, M., Hurjui, L. L. & Floria, M. (2020). Hypothyroidism-induced nonalcoholic fatty liver disease (HIN): mechanisms and emerging therapeutic options. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5927.
- Visser, W. E., van Mullem, A. A., Visser, T. J. & Peeters, R. P. (2013). Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol*, 59, 595-605.
- Yau, W. W. & Yen, P. M. (2020). Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2020.
- Yau, W. W., Singh, B. K., Lesmana, R., Zhou, J., Sinha, R. A., Wong, K. A. & Yen, P. M. (2019). Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy. *Autophagy*, 15(1), 131-150.
- Zekri Y., Guyot, R., Suñer, I. G., Canaple, L., Stein, A. G., Petit, J. V. & Gauthier, K. (2022). Brown adipocytes local response to thyroid hormone is required for adaptive thermogenesis in adult male mice. *Elife*, 11, e81996.
- Zhou, J., Parker, D. C., White, J. P., Lim, A., Huffman, K. M., Ho, J. P. & Kraus, W. E. (2019). Thyroid hormone status regulates skeletal muscle response to chronic motor nerve stimulation. *Frontiers in Physiology*, 10, 1363.