

PLAZMA cAMP, SERUM İNSÜLİN, Ca^{+2} , ve Mg^{+2} KONSANTRASYONLARININ NORMAL, ÖTİROİD VE HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI

G. EVİNAY*, Ö. YİĞİTBAŞI**, S. OKAY***, E. ÇAKIR****, Ö. VURAL*****

ÖZET

PLAZMA cAMP, SERUM İNSÜLİN, Ca^{+2} ve Mg^{+2} KONSANTRASYONLARININ
NORMAL, ÖTİROİD VE HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI.

Tiroid hormonları ile cAMP, insülin, Ca^{+2} ve Mg^{+2} değerlerinin nasıl değiştiğini araştırmak için; 45 hipertiroidili hastada, tedavi sonrası ötiroid hale gelmiş 32 ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı kişide plazma cAMP, serum insülin, Ca^{+2} ve Mg^{+2} değerleri saptandı.

Çalışma sonunda, hipertiroidide plazma cAMP seviyesinin arttığı, artan insülin salgılanmasının cAMP'in artan aktivitesi ve Ca^{+2} miktarı ile orantılı olduğu ve hipertiroidide Mg^{+2} seviyelerinde bir azalma olduğu sonuçlarına varıldı.

Anahtar Kelimeler: cAMP, insülin, hipertiroidi.

SUMMARY

COMPARISON OF THE PLASMA cAMP AND INSULIN, Ca^{+2} , Mg^{+2}
CONCENTRATIONS IN NORMAL SUBJECTS AND IN THE PATIENTS WITH
EUTHYROID AND HYPERTHYROID.

To investigate the effect of thyroid hormones on the plasma level of cAMP, serum insulin, Ca^{+2} and Mg^{+2} changes' 45 hyperthyroids, 32 euthyroids, 20 healthy cases were studied by measuring their cAMP, insulin, Ca^{+2} and Mg^{+2} level in serum.

As a result, it was found that plasma cAMP levels were found to be increased but not Mg^{+2} in hyperthyroid in which was the secretion of insulin insulin under the effect of increased activity of cAMP and Ca^{+2} levels.

Key Words: cAMP, Insulin, hyperthyroidism.

GİRİŞ

TSH'nın tiroid hücreleri üzerindeki çeşitli etkileri cAMP'in aktivasyonundan kaynaklanır. Bu aktivasyondan önce, TSH hücrelerin basal yüzeyindeki özgül TSH reseptörleri ile birleşerek, adenil siklazı aktive eder ve hücre-

* Haydarpaşa Numune Hastanesi, Biyokimya, İSTANBUL

** T.Ü. Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.B.D., EDİRNE

*** International Hospital, Nükleer Tıp, Yeşilköy-İSTANBUL

**** T.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya A.B.D., EDİRNE

***** T.Ü. Tıp Fakültesi, EDİRNE.

de cAMP oluşumunu sağlar (1). Hipertiroidide artan tiroid hormon yapımı direkt veya indirekt olarak plazma cAMP seviyesinin yükselmesine neden neden olur (2).

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını stimüle eder; glikozun hücreler tarafından hızla alınmasını sağlar, glikolizi ve glikoneojenezi artırır, gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu hızlandırır ve insülin sekresyonunu artırır (3, 4). cAMP'nin artan aktivitesi, glikoneojenezin ve insülin salgılanmasının artmasından sorumludur (5).

Tiroid hormonunun Ca^{+2} metabolizması üzerindeki etki mekanizması belirsizdir. Bununla beraber, serum kalsiyumundaki yükselmenin tiroid hormonunun kemik üzerindeki direkt etkisi nedeniyle olduğu düşünülür (6, 7).

Kalsiyumun, cAMP'yi yıkıp AMP haline getirebilen fosfodiesterazı inhibisyona uğrattığı ve böylece cAMP'nin vücutta toplanmasına yardım ettiği saptanmıştır (8).

Magnezyumda kalsiyum gibi vücut sıvı kompartmanları içinde asimetric olarak dağılmıştır. Hipertiroidizm, plazma Mg^{+2} 'da bir azalma ve selüler Mg^{+2} ve Ca^{+2} değişim oranında bir artış ile karakterize edilir (4).

Bu çalışmada yukarıdaki düşünceler doğrultusunda, hipertiroidili, tedavi sonrası ötiroid hale gelmiş hastalarda ve kontrol grubunda plazma cAMP, serum insülin, Ca^{+2} ve Mg^{+2} konsantrasyonlarını tayin ederek, hipertiroidili hastaların klinik takibinde bu parametrelerden yararlanılabileceği düşünülmüştür.

MATERYAL VE METOD

Plazma cAMP, serum insülin, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri hipertiroidi, ötiroid ve normal kontrol olmak üzere üç grupta tayin edildi. Denekler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi tiroid polikliniğinden seçildi.

Hipertiroidi grubu olarak yaş ortalaması 43 olan 36'sı kadın, 9'u erkek erkek 45 hasta alındı. Klinik olarak hipertiroidi ön tanısı olan hastalara 1-131 ile uptake, scan testleri, T3 ve T4 tayinleri yapıldı. Bu hastalara antitiroid tedavi uygulandı. Klinik olarak düzelmiş, yaş ortalaması 38 olan 27'si kadın 5'i erkek 32 denek ötiroid grup olarak alındı. T3 ve T4 değerleri saptandı. Kontrol grubu olarak yaş ortalaması 33 olan 12'si kadın 8'i erkek 20 kişi alındı. T3 ve T4 değerleri saptandı.

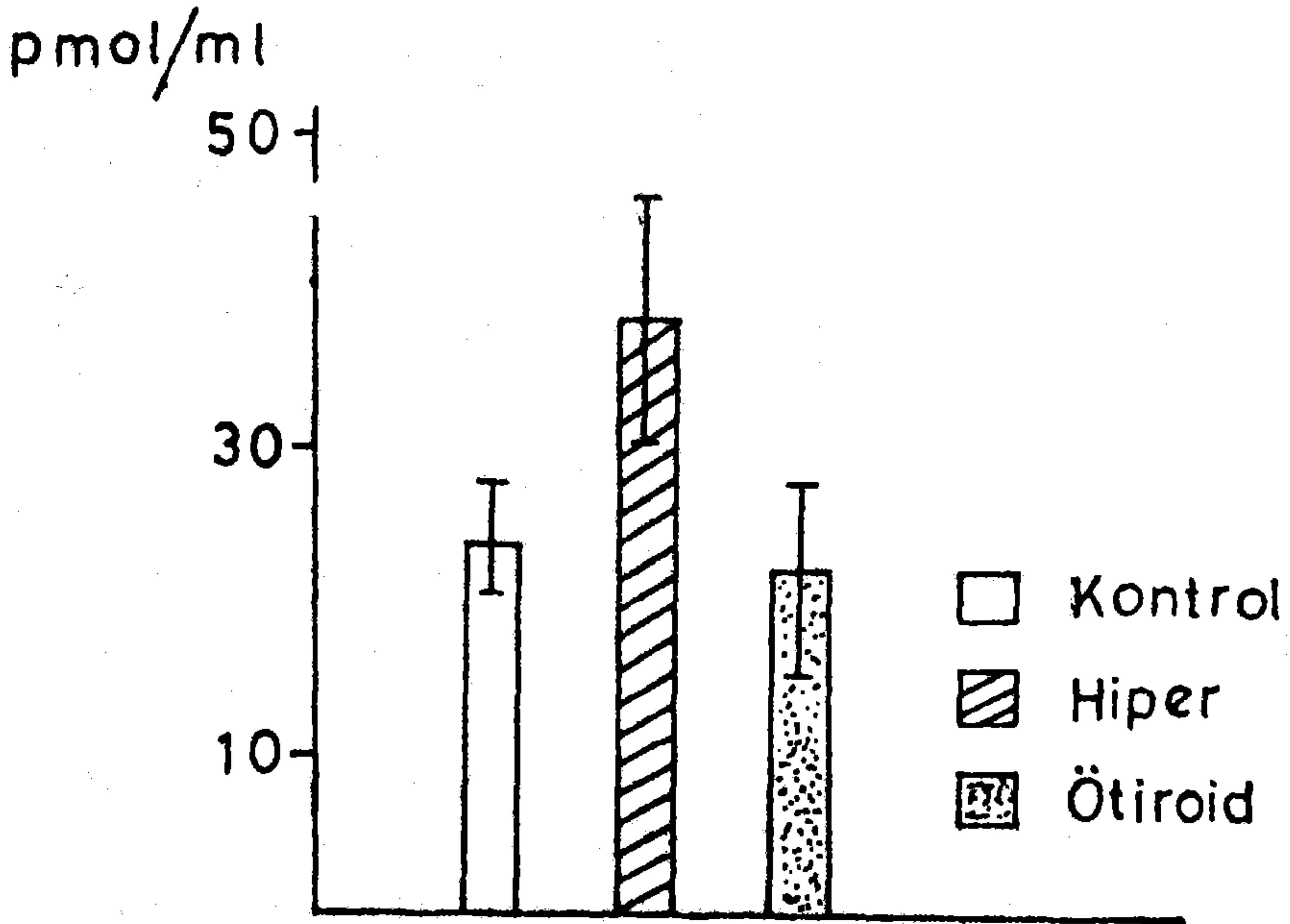
Plazma cAMP ve serum insülin seviyeleri radyoimmunoassay ile ölçüldü. cAMP için Amerlex-M magnetik ayırmalı cAMP (1-125) assay sistemi (single range) kullanıldı. 12 saat açlıkla deneklerden saat 8.30-9.30 arası 7.5

mM EDTA kapsayan tüplere venöz kan alındı. Kan hemen santrifüj edilip plazma ayrıldı. İnsülin için insülin (1-125) RIA kit (code IM.78 Amersham) kullanıldı. Deneklerden aynı koşullarda alınan düz kanların serumları ayrıldı. Plazmalar ve serumlar çalışma yapılincaya kadar cam tüplerde, üzerleri parafilm ile kapatılarak -20°C 'de saklandı.

Serum kalsiyum ve magnezyum seviyeleri için 12 saat açlıkla alınan venöz kanların serumları ayrıldı ve aynı gün çalışıldı. Serum kalsiyum seviyeleri Biotrol kalsiyum BMT ile, Mg seviyeleri Biotrol Magnesium Calmagite ile ölçüldü. Sonuçların değerlendirilmesinde t (student t) testi kullanıldı. $p > 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

45 hipertiroidili denekte elde edilen cAMP konsantrasyonlarının ortalaması 38 ± 7.84 pmol/ml, 32 ötiroid denekte $21,69 \pm 6,63$ pmol/ml ve 20 kişilik kontrol grubunda $24,35 \pm 3,73$ pmol/ml bulunmuştur (Şekil (1)).

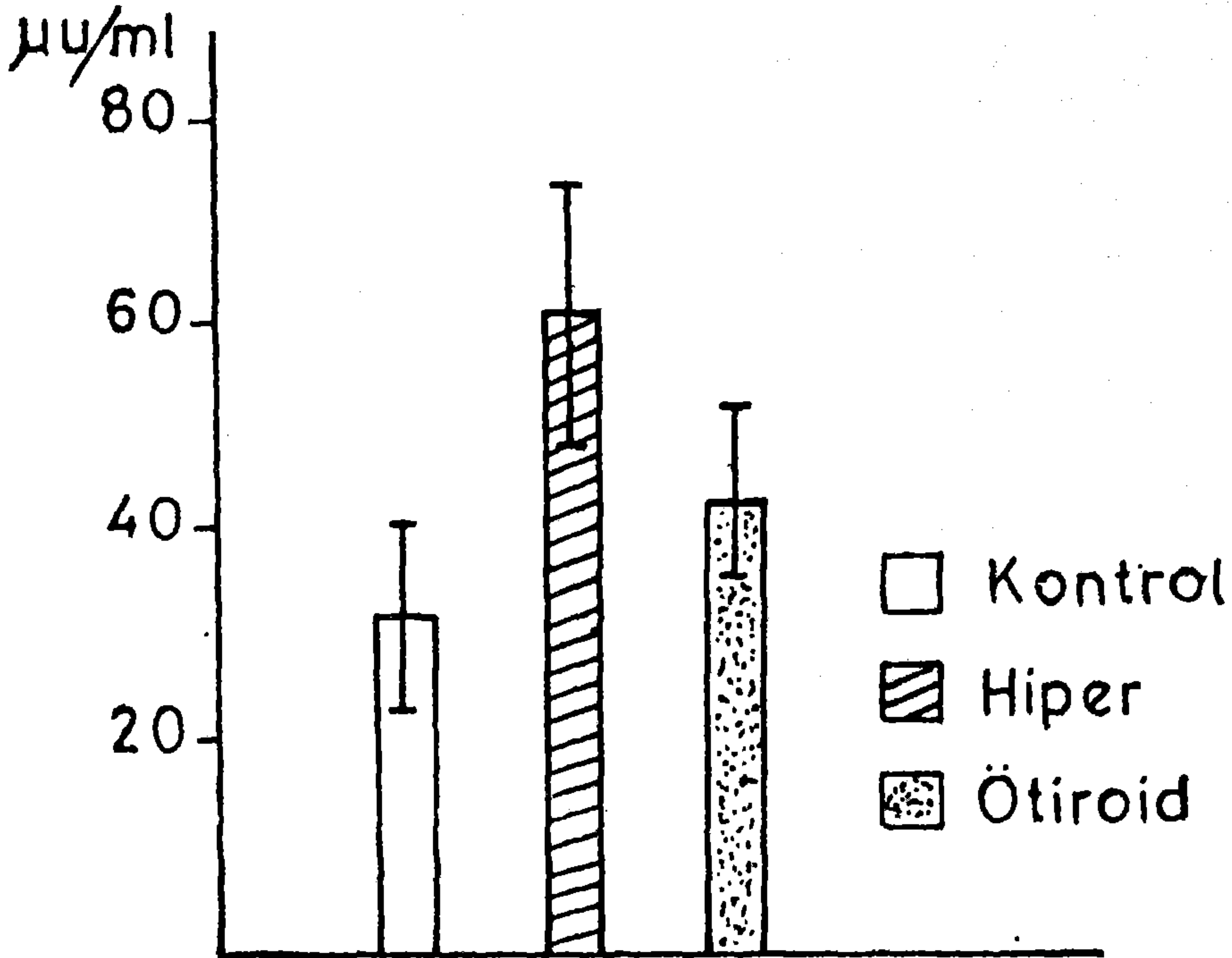


Şekil 1. Hipertiroidili, ötiroid ve normal kontrol grubunun cAMP düzeylerinin karşılaştırılması

Hipertiroidili ve normal kontrol grubu arasındaki cAMP ortalamaları farkı anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Ötiroid ve normal kontrol grubu ara-

sındaki cAMP ortalamaları farkı 2.66'dır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hipertiroidili ve troid grup arasındaki ortalamalar farkı anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

45 hipertiroidili denekte elde edilen insülin değerlerinin ortalaması $60,58 \pm 13,3$ uu / ml, 32 ötiroid denekte $42,47 \pm 7,73$ uu / ml, 20 kontrol denekte $31,25 \pm 8,97$ uu / ml bulunmuştur. Şekil (2).



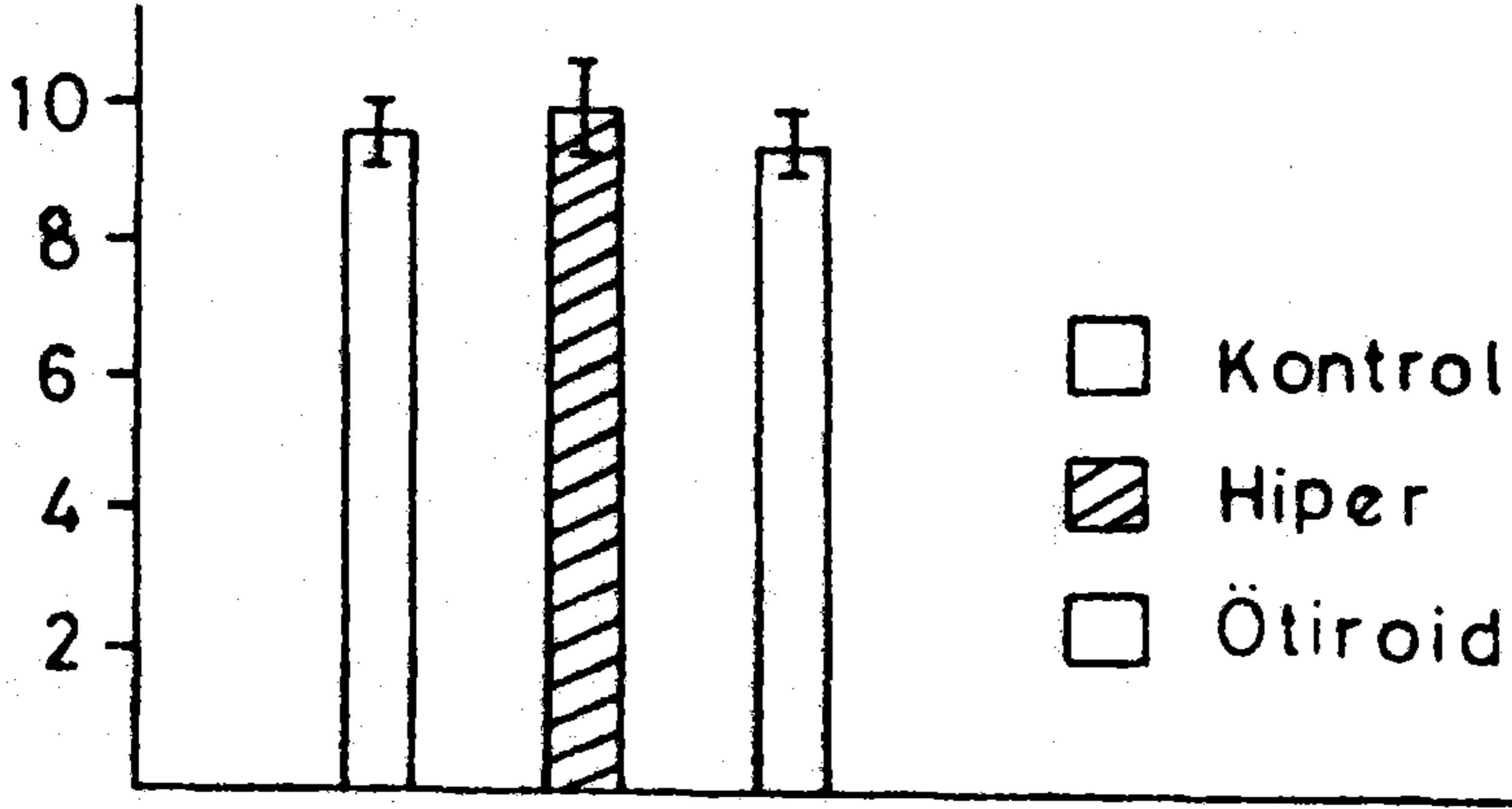
Şekil 2. Hipertiroidili, ötiroid ve normal kontrol grubunun insülin düzeylerinin karşılaştırılması

Hipertiroidili ve normal kontrol grubu arasındaki insülin ortalamaları farkı anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Ötiroid ve normal kontrol grubu arasındaki ortalamalar farkı anlamlı düzeydedir ($p < 0,001$). Hipertiroidili ve ötiroid grup arasındaki ortalamalar farkı anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

45 hipertiroidili denekte elde edilen Ca^{+2} değerlerinin ortalaması $9,98 \pm 0,71$ mg / 100 ml, 32 ötiroid denekte $9,46 \pm 0,46$ mg / 100 ml, 02 kontrol denekte $9,62 \pm 0,56$ mg / 100 ml bulunmuştur Şekil (3).

mg / 100 ml



Şekil 3. Hipertiroidili, ötiroid ve normal kontrol grubunun Ca²⁺ düzeylerinin karşılaştırılması

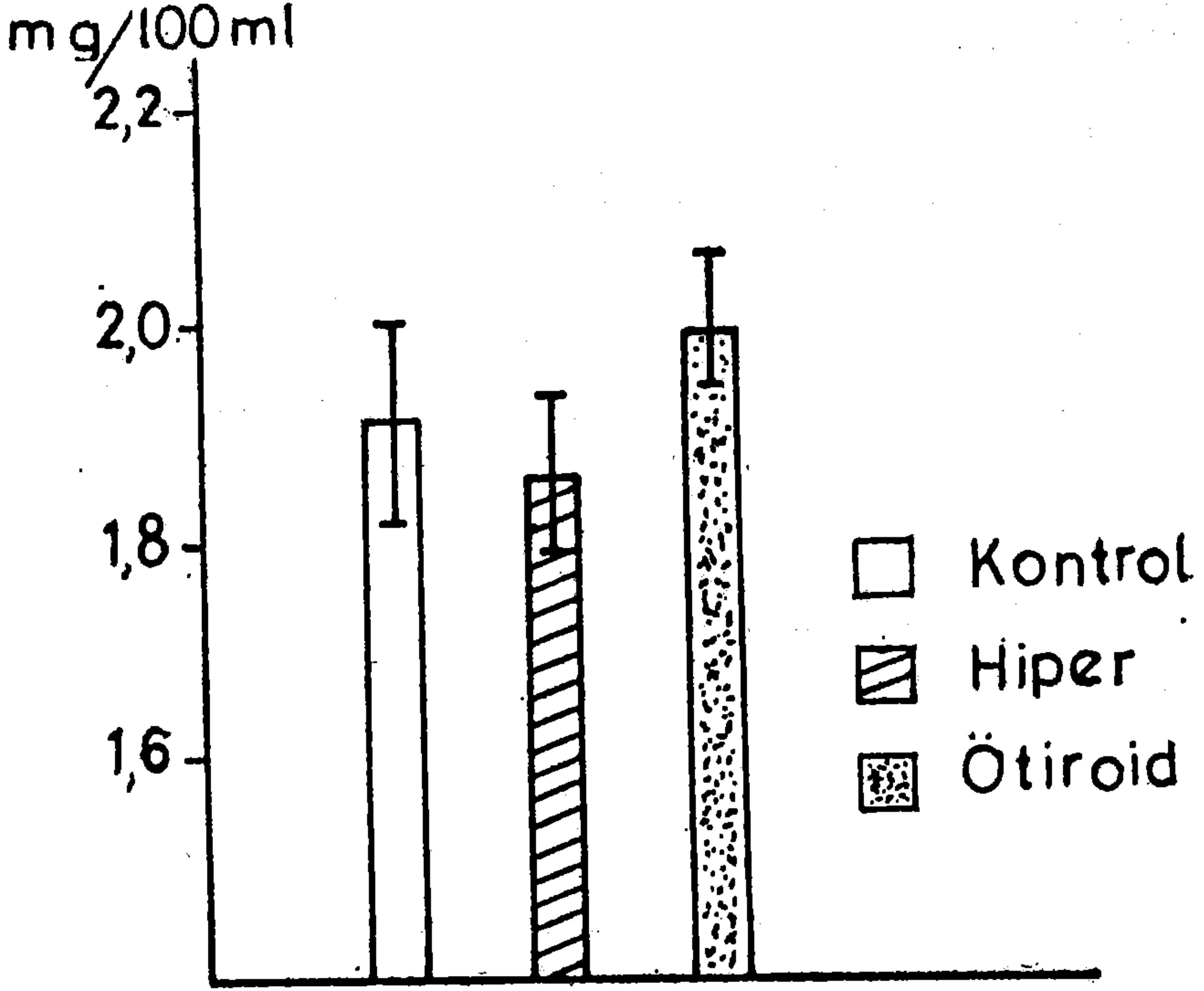
Hipertiroidili ve normal kontrol grubu arasındaki Ca²⁺ değerlerinin ortalamalarının farkı anlamlı düzeydedir ($p < 0.01$). Ötiroid ve normal kontrol grubu ortalamalar farkı anlamlı bulunmamıştır. Hipertiroidili ve ötiroid grup arasındaki ortalamalar farkı anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

45 hipertiroidili denekte elde edilen Mg²⁺ değerlerinin ortalaması 1.87 ± 0.067 mg / 100 ml, 32 ötiroid denekte 1.99 ± 0.068 mg / 100 ml, 20 kontrol denekte 1.92 ± 0.096 mg / 100 ml bulunmuştur. Şekil (4).

Hipertiroidili ve normal kontrol grubu arasındaki Mg²⁺ değerlerinin ortalamaları farkı anlamlı düzeydedir ($p < 0.05$). Ötiroid ve normal kontrol grubu arasındaki ortalamalar farkı anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Hipertiroidili ve ötiroid grup arasındaki ortalamalar farkı anlamlı düzeydedir ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

Hipertiroidide ekstrasellüler cAMP'deki artışın mekanizması açık olarak bilinmemektedir. cAMP'nin plazma seviyesindeki artışının, cAMP'nin hücre permeabilitesindeki artma veya kandaki hidrolizinde azalma ile açıklanabileceği bildirilmiştir (9). Tedavi edilen hipertiroidili hastalarda tiroid hormon seviyelerinin normal sınırlara gelmesi ile plazma cAMP seviyeleri de normal sınırlara iner. Bundan dolayı hipertiroidilerde artan tiroid hormon yapımı direkt veya indirekt olarak plazma cAMP seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (10). Hipertiroidili hastalarda, tiroidin hiperfonksiyonunun



Şekil 4. Hipertiroidili, ötiroid ve normal kontrol grubunun Mg²⁺ düzeylerinin karşılaştırılması

bir nedeninin, adenil siklaz cAMP sistemi yoluyla, anormal tiroid stimülatörlerinin stimülasyonu olduğu düşünülebilir (11). Hem TSH hemde LATS'ın tiroid üzerindeki etkisine cAMP aracılık ettiği için hipertiroidili hastalarda cAMP konsantrasyonlarında belirgin bir artış beklenir (12). Hipertiroidili hastalarda plazma cAMP seviyelerinin normal bireylere göre arttığı ve tedavi sonrası ötiroid hale gelen hastalarda normal sınırlara indiği birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (13, 14, 15, 16).

Yodphat Krausz ve arkadaşları (17), insülin salınımının aktivasyonu ile paralel olarak cAMP oluşumunun glukozu uyardığı ve epinefrin ve somatostatin gibi insülin salgılanmasının inhibitörlerinin, islet cAMP birikimi için de inhibe edici olduğunu gösterdiler. Sutherland ve Robinson (18) cAMP'nin artan aktivitesinin, artmış glukoneojenezden ve artmış insülin salgılanmasından sorumlu olduğunu bildirdiler. Hipertiroidili hastalarda serum insülin konsantrasyonları kontroller ile karşılaştırıldığında önemli miktarda artmış, hasta ötiroid hale geldiğinde normale gelmiş olduğu bulunmuştur (19, 20).

Tiroid hormonunun kalsiyum metabolizması üzerindeki etki mekanizması belirsizdir. Bununla beraber, serum kalsiyumundaki yükselmenin tiroid hormonunun kemik üzerindeki direkt etkisi nedeni ile olduğu düşünülür (6, 7, 21). Hipertiroidili hastaların büyük çoğunluğu, normal sınırlar içinde plazma kalsiyum seviyesine sahiptir. Bununla beraber genellikle ortalama plazma kalsiyumu, normal kişilerde bulunandan daha yüksek olmaya eğilimlidir (22, 23). John D. Baxter ve Philip K. Bondy (24) yaptıkları çalışmada, hipertiroidili hastaların önemli bir bölümünün normal kişilerden daha yüksek plazma kalsiyum seviyelerine sahip olduklarını ve seviye yüksekliğinin hipertiroidizmin varlığı ile ilgili olduğunu göstermişlerdir.

Hipertiroidizmde, total plazma magnezyum konsantrasyonu düşüktür. Hastalar ötiroid hale geldiklerinde normal seviyeye yükselir (25, 26). Yaptığımız çalışmada hipertiroidili hastalarda, normal ve ötiroid gruba göre daha düşük Mg seviyesi saptadık.

Bulgularımız doğrultusunda, hipertiroidili hastaların takibinde, birer marker olarak düşündüğümüz parametreler için daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Ahren B., Gustafson A., Hedner P.: *Release of cyclic AMP from thyroid cells in vitro*. Acta Endocrinologica, 89:693, 1978.
2. Lin T.: *Plasma cyclic nucleotide levels in hyperthyroidism*. Acta Endocrinologica. 90:62, 1979.
3. Guyton A.C. (çeviri): *Tıbbi Fizyoloji*. II. W.B. Saunders Company, Merk Yayıncılık, 1986.
4. Williams R.H.: *Textbook of endocrinology*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London. Toronto, 1974.
5. Andersen O.O., Friis Th., Ottosen B.: *Glucose tolerance and insulin secretion in hyperthyroidism*. Acta Endocrinologica 84: 576, 1977.
6. Jackson C.E., Webster J.S., Talbert P.C., Cylor M.D.: *Concomitant hyperparathyroidism as a cause of the hyper-calcemia associated with hyperthyroidism*. Ann Intern Med., 54:992, 1965.
7. Mosekilde L., Melsen F.: *Bone changes in hyperthyroidism: Onterrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism*. Acta Endocrinol. 85: 515, 1977.
8. Yenson M.: *İnsan biyokimyası*. Sermet matbaası, Kırklareli-Vize, 1984.
9. Kalberg B.E., Meurikson K.G., Andersson R.G.G.: *Cyclic adenosine 3', 5'- monophosphate concentration in plasma, adipose tissue and skeletal muscle in normal subjects and in patients with hyper and hypothyroidism*. J Clin Endoc. Metab. 39:96, 1974.
10. Lewin I., Samachson J.: *Changes in calcium metabolism following the correction of hyperthyroidism and hypermetabolism in man*. J Lab Clin Med 76:1016, 1970.

11. Kuzuya N., Uchimura M., Ikeda H.: *Adenosine 3', 5'-monophosphate concentrations and responsiveness to thyrotropin and thyroidstimulating immunoglobulins in normal and Graves thyroids.* J Clin Endoc. Metab. 51:59, 1980.
12. Valenta I.J.: *Thyroid peroxidase, thyroglobulin, caAMP and DNA in human throid.* J Clin Endoc Metab. 43: 466, 1976.
13. Andersson R.G.G., Nilsson O.R., Kuo J.F.: *Ba-adrenoreceptöradenosine 3',5'- monophosphate syste: in human leucocytes before and after treatment for hypertiroidism.* J Clin Endoc Metab 56:42, 1983.
14. Bech K., Rasmussen U.F., Madsen S.N.: *Influence of thyroglobülin on basal and sitmulated human thyroid adenilate cyclase activity.* J Clin Endoc Metab 53:264, 1981.
15. Engfelt P., Arner P., Bolinder J.: *Phosphodiesterase activity in human subcutaneous adipose tissue in hyper and hypotiroidism.* J Clin Endoc Metab 54: 625, 1982.
16. Nagasake A., Hayami S.: *Serum cyclic 3', 5' -nucleotide phosphodiesterase in patients with various thyroid disorders.* Enzyme. 33: 18, 1985.
17. Krausz Y., Eylan L., Cerasi E.: *Calcium-binding proteins and insülin release. Differential effects of phenothiozines on first and second-phase secretion and on islet cAMP response to glucose.* Acta Endocrinol (Copenh.) 116:241, 1987.
18. Robinson B.A., Sutherland E.W.: *Cyclic AMP.* Ann Rev Biochem 37: 149, 1968.
19. Barzilai N., Cohen P., Barzilai D.: *Increased insulin responsiveness and insulin cleransexin thrototoxicosis.* Israel Jour Med Sci 21:722, 1985.
20. Randin J.P., Jequier E.: *Study of glucose and lipid metabolism by continuous indirect calorimetry in Graves'disease effect of on oral glucose load.* J Clin Endoc Metab 61:1165, 1985.
21. Smith D.A., Owilson G.M.: *Hyperthyroidism and calcium metabolism.* Clin. Edoc Metab 2: 2:333, 1973.
22. Frizel D., Malleson A., Marks V.: *Plasma levels of ionised calcium and magnesium in thyroid disease.* Lancet 24: 1360, 1967.
23. Mosekilde L.: *Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: Interrelationships between serum paratiroid hormone, calcium-phosphorus metabolism and thyroid gunction.* Acta Endocrinol, 84:566, 1977.
24. Baxter J.D., Bondy P.K.: *Hypercalcemia of thyrotoxicosis.* Ann Intern Med 65: 429, 1966.
25. Doe R.P., Flink E.B., Prasad A.S.: *Lagnesium Metabolism in hypertiroidism.* J Lab Clin 54:805, 1959.
26. Hoch F.L.: *Metabolic effects of thyroid hormones. Hand book of physiology. American physiological society. Washington D.C. 1974, Section 7. Vol: 3.*