

Tip 1 Diabetes Mellituslu Çocuklarda İlk Tanıdaki Tiroid Fonksiyon Anormallikleri: Kalıcı mı? Geçici mi?

Abnormalities of Thyroid Function in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus: are Transient or Permanent?

Serap Semiz, Maşallah Candemir,
Tuğrul Karakuş

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,
Denizli, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Maşallah Candemir,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinoloji Anabilim Dalı, Denizli,
Türkiye
Tel: 0258 241 00 35/514 Faks: 0258 241 00 40
E-posta: drmcdemir@hotmail.com

**XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet
Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.**

Alındığı Tarih: 17.01.2008 **Kabul Tarihi:** 15.05.2008

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; yeni tanıli Tip 1 diabetes mellituslu olgularda, ilk başvuru anındaki anormal tiroid fonksiyon testleri görülme sıklığını ve bunların kısa süreli takip sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2001-2006 yılları arasında, ilk tanıyı hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde alan ve bu tanıyla takip edilen Tip 1 diabetes mellituslu 42 hastanın tiroid fonksiyon testleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların, başvuru anından itibaren, ortalama 4.5'uncu günde, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerine bakıldı. Tiroid fonksiyon testleri median 180. günde tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 22'si (%52.4) kız, 20'si (%47.6) erkek idi ve ortalama yaş 9.4 (± 3.6) olarak saptandı. Başvuru anında 23 (%54.8) hasta diabetik ketoasidoz, 15 (%35.7) hasta ketozis ve 4 (%9.5) hasta ise hiperglisemi tablosunda idi. Hastaların 26'sı (% 61.9) ötiroid iken, 16'sında (% 38.1) tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı. Anormal tiroid fonksiyonu tespit edilen hastalardan 12'sinin (%75.0) ötiroid hasta sendromu olduğu görüldü ve bu hastalardan 10'unun (%83.3) başvuru kliniği diabetik ketoasidoz idi. Bu olguların çoğunun geçici olduğu, bir tanesi dışında tümünde anormal tiroid fonksiyon testlerinin düzeldiği görüldü. Başvuruda ketozis veya hiperglisemi kliniği olan olguların 2'sinde (%10.5), diabetik ketoasidozlu olguların 5'inde (%21.7) olmak üzere toplam 7 (%16.7) olguda tiroid antikor pozitifliği mevcuttu. Kontrolde toplam 42 hastadan, 6'sında (%14.3) anormal TFT saptandı ve başlangıçtaki tiroid disfonksiyonu %38.1'den, %14.3'e geriledi.

Sonuç: Bu retrospektif çalışma ile yeni tanıli Tip 1 diabetes mellituslu olgularda tiroid fonksiyon testlerindeki anormalliklerin sık, çoğunlukla geçici olduğu saptanmıştır. Bu nedenle tiroid patolojisi düşündürülen herhangi bir klinik durum yok ise, tiroid fonksiyon testlerinin ilk tanıdan en az 1 ay sonra değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısındayız. (*Güncel Pediatri 2008; 6: 5-9*)

Anahtar kelimeler: Tip 1 diabetes mellitus, tiroid fonksiyon testleri

SUMMARY

Aim: In this study, we aimed to determine the incidence and short term outcome of abnormal thyroid functions in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus.

Materials and Methods: Forty-two patients with Type 1 diabetes mellitus who were diagnosed and observed in our department of pediatrics between 2001-2006 were retrospectively evaluated. The thyroid function tests of the patients were measured within four and a half days of the initial diagnosis of diabetes and at least one follow-up test median on day 180 after diagnosis.

Results: Twenty-two (52.4%) of the patients were female and 20 (47.6%) were male. Mean age of the patients was 9.4 (± 3.6) years. Twenty-three patients (54.8%) were diagnosed as diabetik ketoacidosis, 15 (35.7%) as ketosis and 4 (9.5%) as hyperglycemia at the time of initial presentation. Thyroid functions were normal in 26 (61.9%) subjects. Thyroid function tests were abnormal in 16 (38.1%) subjects of whom 12 (75.0%) had biochemical findings compatible with sick

euthyroid syndrome and of these 10 (83.3%) had diabetic ketoacidosis. All of these abnormalities were transient and thyroid function tests all returned to normal except for one patient. Antithyroid antibodies were positive in 7 (16.7%) subjects 2 (10.5%) with ketosis or hyperglycemia and 5 (21.7%) diabetic ketoacidosis. Thyroid function tests were abnormal in 6 (14.3.1%) subjects at follow-up. Thyroid dysfunction rate decreased the 38.1% to 14.3% at the follow-up.

Conclusion: This retrospective study revealed that abnormalities in thyroid function tests in subjects with newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus were frequent and mostly transient. For this reason, in the absence of any clinical situation suggesting a thyroid disorder, we think it would be better to assess thyroid function tests at least one month after the initial diagnosis of diabetes. (*Journal of Current Pediatrics 2008; 6: 5-9*)

Key words: Type 1 diabetes mellitus, thyroid function tests

Giriş

Kritik hastalık, organizmada adaptasyon amacıyla yapıldığı düşünülen ve tiroid hormon düzeylerindeki birçok dalgalanmayı da içeren bir dizi endokrin değişikliğe neden olmaktadır (1). Nontiroidal hastalık ya da ötiroid hasta sendromu (ÖHS); primer olarak tiroid ile ilgili bir hastalık olmaksızın tiroid fonksiyonlarındaki değişiklikleri ifade eden bir durumdur (2). Çoğunlukla preterm ya da çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen bu durum, daha seyrek olarak da büyük çocuklarda akut ve kronik hastalıklar, travma, cerrahi işlemler, malnütrisyon ve şiddetli açlık gibi farklı durumlarda ortaya çıkabilmektedir (3). Tiroid fonksiyon testleri'ndeki (TFT) bu değişiklikler sistemik hastalığın şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (3). Kronik bir hastalık olan Tip 1 diabetes mellitus'lu (Tip 1 DM) hastalarda da tiroid disfonksiyonu sıklığı genel popülasyona oranla 2-3 kat artmıştır (4). İyi kontrollü olgularda, gerçek tiroid hastalığı olmaksızın, anormal tiroid fonksiyonlarının geçici olabileceği bildirilmektedir (4). Bu çalışma ile yeni tanıli Tip 1 DM'li olgularda ilk başvurudaki anormal TFT görülme sıklığını ve bunların kısa süreli takip sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2001 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında, hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde Tip 1 DM tanısı konulan ve takip edilen 42 olgunun hastane dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Kartlardan, tüm hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, tanı şekli [diabetik ketoasidoz (DKA), ketozis (K) ve hiperglisemi (HG)], hastanede kalış süresi, tanı zamanındaki TFT'leri, tiroid otoantikörleri, anormal TFT varlığında bunların tanısız dağılımı ve tedavi başlanıp başlanmadığı, izlemdeki TFT düzeyleri, tiroid otoantikörleri ve tedavi durumu kaydedildi.

Hastaların yaşlarına göre total tiroksin (TT4), serbest tiroksin (sT4), total triiodotironin (TT3), serbest triiodotironin (sT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH) değerlerine bakılarak normal ise ötiroid (Ö), TT4 ve sT4 düşük TSH normal ise ÖHS, otoantikör pozitifliği yanında TT4 ve sT4 yüksek TSH düşük ise hashitoksikoz (H), TT4 ve sT4 normal TSH yüksek ise kompanze hipotiroidi (KH), TT4 ve sT4 düşük TSH yüksek ise primer hipotiroidi (PH) olarak değerlendirildi. İlk tanıda en erken 1'inci günde, en geç 15'inci günde (median 4.5'uncu gün) TFT ve tiroid otoantikörlerine bakıldı. Kontrol TFT'leri en erken 1'inci ay en geç 28'inci ayda (median 180'ninci gün) yapıldı. Tiroid otoantikörleri, antitiroglobulin antikör (Anti TG) > 40 IU/ml, antitiroid peroksidaz antikör (anti TPO) > 20 IU/ml pozitif olarak kabul edildi.

Tüm TFT'leri ve tiroid otoantikörleri Roche Modular Analytics E 70 cihazında "Electrochemiluminescence immunometric assay" yöntemi ile çalışıldı.

Olgulara ait veriler bilgisayar ortamında SSPS 13.0 paket programında değerlendirildi, tanımlayıcı istatistik değerler ± 2 SD (standart sapma) olarak verildi.

Bulgular

Hastaların 22'si (%52.4) kız, 20'si (%47.6) erkek ve ortalama yaşları 9.4 (± 3.6) yaş idi. Hastalar ortalama 13.1 gün hastanede yatırılarak kan şekeri regülasyonu ve eğitimleri yapılmıştı.

Başvuru anında 23 (%54.8) hasta DKA, 15 (%35.7) hasta K ve 4 (%9.5) hasta ise HG tablosunda idi (Tablo 1)

Tanı anındaki ortalama TT4 düzeyi 6.8 ± 2.2 $\mu\text{g/dl}$, sT4 düzeyi 1.2 ± 0.5 ng/dl, TSH düzeyi 2.2 ± 1.4 $\mu\text{IU/ml}$, TT3: 1.1 ± 0.3 ng/ml, sT3 düzeyi 2.4 ± 0.7 pg/ml tespit edildi. Tanı anında hastaların 26'sı (% 61.9) Ö iken, 16'sının (% 38.1) TFT'lerinde bozukluk saptandı. Anormal tiroid fonksiyonu tespit edilen hastalardan 12'sinde (%75.0)

	DKA Sayı (%)	K Sayı (%)	HG Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Kız	11 (26.2)	7 (16.7)	4 (9.5)	22 (52.4)
Erkek	12 (28.6)	8 (19.0)	-	20 (47.6)
Toplam	23 (54.8)	15 (35.7)	4 (9.5)	42 (100)

DKA: Diabetik ketoasidoz, K: Ketozis, HG: Hiperglisemi

ÖHS, 2'inde (% 12.5) KH, birer (% 6.2) hastada ise PH ve HT vardı. Kontrolde toplam 42 hastadan, 36'sı (%85.7) Ö iken, 1 (%2.4) hastada ÖHS, 3 (%7.1) hastada KH, 2 (%4.8) hastada ise PH olmak üzere toplam 6 (%14.3) hastada anormal TFT saptandı. İlk tanı ve ilk kontrolde ÖHS olarak kabul edilen hasta takipten çıktığı için tekrar değerlendirilemedi (Tablo 2). Anormal TFT saptanan 16 hastadan 13'ünün (%81.2) başvuru kliniği DKA idi (Tablo 3).

Başvuruda K veya HG kliniği olan olguların 2'sinde (%10.5), DKA'lı olguların 5'inde (%21.7) olmak üzere toplam 7 (%16.6) olguda tiroid antikor pozitifliği mevcuttu. Kontrolde ise yine 7 hastada tiroid otoantikor pozitifliği mevcuttu.

Yirmi üç DKA'lı hasta kendi içinde incelendiğinde başlangıçta 10'unda (% 43.5) Ö, 10'unda (% 43.5) ÖHS, 2'sinde (% 8.7) KH ve birinde de (% 4.3) PH vardı. Son tanı olarak 18 (% 78.3) hasta Ö hale gelirken, 1 (% 4.3) hastada ÖHS, 2 (% 8.7) hastada KH ve 2 (%8.7) hastada

KH saptandı (Tablo 4). ÖHS'lu hasta sayısı başlangıçta 10 olup takiplerde bire indi (Tablo 4).

Tip 1 DM tanısı konulduğunda hiçbir hasta L-tiroksin (LT4) tedavisi almıyordu. Takiplerde 5 (3 KH, 2 PH) hastaya LT4 tedavisi başlandı. PH'li hastalardan biri Down sendromlu idi ve başvurduğunda tiroid antikorları pozitifliği. PH saptanan ve takibinde LT4 tedavisi başlanan diğer hastanın ise başlangıçta tiroid otoantikorları pozitifliği ve TFT'si normaldi. Tedavi başlanan diğer KH'li hastalardan bir tanesinin tanı anında TFT'si normal iken takibinde KH gelişti, diğerlerinin ise tanı anından itibaren KH'si vardı ve TRH testine abartılı yanıt olduğu için LT4 tedavisi başlandı. Bir hastanın tanı anında haşitoksikozu mevcuttu ve izleminde bu hasta ötiroid hale geldi.

Tartışma

Kritik hastalıkta, akut ve kronik dönem boyunca bir dizi hormonal değişiklik meydana gelmektedir (1). Akut kritik hastalıkta meydana gelen en dikkat çekici hormonal değişiklikler; serum katekolamin, büyüme hormonu ve kortizol düzeyinin artması, büyüme hormonu pulsatil salınımının körleşmesi, insülin direnci ve ötiroid hasta sendromudur (1). Uzamış kritik hastalıkta ise akut dönemle karşılaştırıldığında katekolamin ve kortizol seviyeleri azalır, büyüme hormonu, TSH ve tiroid hormonlarında azalma gözlenir (1).

Günümüzde kritik hastalıklarda nöroendokrin cevapta hipotalamusun rolü hala araştırılmakla beraber, en önemli değişikliklerin hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında olduğu bilinmektedir. Biyolojik olarak aktif olan

Tanı	Başvuru Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)
Ötiroid	26 (61.9)	36 (85.7)
Ötiroid hasta sendromu	12 (28.5)	1 (2.4)
Haşitoksikoz	1 (2.4)	0
Kompanze hipotiroidi	2 (4.8)	3 (7.1)
Primer hipotiroidi	1 (2.4)	2 (4.8)
Tedavi alan	0	5 (11.9)

Tanı	K ve HG Sayı (%)	DKA Sayı (%)
Ötiroid	16 (84.2)	10 (43.5)
Ötiroid hasta sendromu	2 (10.5)	10 (43.5)
Kompanze hipotiroidisi	-	2 (8.7)
Haşitoksikoz	1 (5.3)	-
Primer Hipotiroidi	-	1 (4.3)
Toplam	19 (100)	23 (100)

D KA: Diabetik ketoasidoz, HG: Hiperglisemi, K: Ketozis

Tanı	Başvuru Sayı (%)	Kontrol Sayı (%)
Ötiroid	10 (43.5)	18 (78.3)
Ötiroid hasta sendromu	10 (43.5)	1 (4.3)
Kompanze hipotiroidi	2 (8.7)	2 (8.7)
Primer hipotiroidi	1 (4.3)	2 (8.7)
Toplam	23 (100)	23 (100)

TT3'ün serum konsantrasyonundaki azalma, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında en iyi bilinen değişikliktir (5,6). TT3 seviyesindeki düşme ve buna eşlik eden sT3 düzeyindeki artma, kritik hastalıklarda tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin ayar noktasıdır (5). Bu değişiklikler cerrahi prosedürden saatler sonra ortaya çıkabilirdiği gibi şiddetli enfeksiyon, travma, yanık, miyokard enfarktüsü ve malignitede de meydana gelmektedir (7). Aynı değişiklikler açlığın 24-36'ncı saatlerinde de ortaya çıkmakta ve beslenme ile geri gelmektedir. Periferdeki TT3 düzeyindeki bu düşmenin asıl nedeni, 5 deiodinaz enzimi ile tiroid dışı dokularda gerçekleşen T4'ten T3 dönüşümünün azalmasıdır (8).

Tip 1 DM, çocuk ve adolesanlarda pankreas beta hücrelerine, insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşan otoantikörler sonucu, endojen insülin yokluğu ile karakterize kronik bir hastalıktır (9). Hastalık, ketozis ya da ketoasidozis tablosu ile kendini gösterir ve her iki klinik tablo da insülin yokluğu veya yetersizliği sonucu oluşan ve hayatı tehdit eden bir durumdur (9). Tip 1 DM'ta da diğer kritik hastalıklarda olduğu gibi tanı döneminde tiroid disfonksiyonu sıklığı normal popülasyona göre daha fazladır (10,11). Lin ve arkadaşları (11) tarafından yapılan ve yeni tanı almış 138 Tip 1 DM'li hastayı içeren bir çalışmada, TFT'lere ilk 3 gün içerisinde bakılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tiroid disfonksiyonu sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bizim olgularımızda benzer şekilde toplam 42 hastanın 16'sında (%38.1) tiroid disfonksiyonu mevcut idi.

Tip 1 DM'li hastalarda tiroid disfonksiyonu yaş ve diyabetin süresi ile ilişkili olarak artmaktadır (12). Hansen ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada 18 yaş altında Tip 1 DM tanısı ile izlenmekte olan hastalarda tiroid disfonksiyonu prevalansının 3 yıl içinde %5'ten %8'e çıktığı görülmüştür. Tip 1 DM'li hastalarda yaş ve diyabet süresi ile tiroid disfonksiyonunun artmasının, bunlara eşlik eden tiroid otoimmünitesindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada tiroid otoimmünitesi %13 olarak saptanmıştır; ancak erişkin Tip 1 DM'li hastalar ile karşılaştırıldığında bu oranın düşük olması, total diyabet süresinin kısa olması ile açıklanmaktadır. Yeni tanı alan Tip 1 DM'li hastalarda tiroid disfonksiyonu, daha çok organizmanın içinde bulunduğu kritik hastalık durumu ile ilişkilidir (11). Hastalarımızda tanı döneminde %38.1 olan tiroid disfonksiyonu oranının, median 180'inci günde tekrar değerlendirildiğinde %14.3'e indiği görülmüştür. Başlangıçtaki bu yüksek tiroid disfonksiyonu oranının, kısa süreli takipte tiroid otoantikörleri-

nin görülme sıklığında bir değişiklik olmamasına rağmen düşmesinin, hastaların başlangıçta içinde buldukları metabolik durum ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Yeni tanı alan Tip 1 DM'li hastalarında içinde bulunduğu kritik hastalıklarda ortaya çıkan ÖHS'da karakteristik olan bulgu serum TT3 seviyesindeki azalmadır. TT3 düzeyindeki bu azalma ile hastalığın ciddiyeti orantılıdır ve yine hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olarak serum TT3 düzeyindeki düşmeye TT4 düzeyindeki azalma da eşlik edebilir (6). TT3 ve bazen de TT4 düzeyindeki bu değişikliğe rağmen serum TSH seviyesi çoğunlukla normaldir (6). Lin ve arkadaşları (11), yeni tanı alan ve ketoasidoz kliniği ile başvuran Tip 1 DM'li olguları ketoasidozu olmayan Tip 1 DM'li grup ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında, TT3, TT4, sT4 düzeylerinin ketoasidoz tablosunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamış ve yazarlar ketoasidoz tablosunun tiroid disfonksiyonuna neden olduğunu savunmuşlardır. Bizim olgularımızda da benzer şekilde DKA kliniği ile hiperglisemi ve ketozis kliniğinde olan hastalar karşılaştırıldığında, tiroid disfonksiyonunun DKA grubunda daha fazla olduğu görüldü.

Tip 1 DM'li hastalarda, tiroid fonksiyonlarındaki bu anormallikler sıklıkla geçici olabileceği gibi nadiren kalıcı da olabilir. Bu nedenle TFT'nin ne zaman bakılacağı halen tartışmalıdır. Vivek ve arkadaşları (4) tiroid disfonksiyonunun az oranda kalıcı olduğunu, bu nedenle Tip 1 DM tanısı konulduktan sonra en erken birinci ayda TFT bakılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bizim hastalarımızda da takipte, başlangıçtaki metabolik durum ile ilişkili olan geçici tiroid disfonksiyonunun normale geldiği görüldü.

Bu retrospektif çalışma ile yeni tanı Tip 1 DM'li olgularda TFT'deki anormalliklerin sık olduğu, ancak çoğunlukla uzun süre devam etmediği gözlenmiştir. Bu nedenle, tiroid hastalığını düşündüren herhangi bir klinik durum yok ise, tiroid fonksiyon testlerinin ilk tanıdan en az 1 ay sonra değerlendirilmesini önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Van den Berghe G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:370-91.
2. Göncü NE, Yordam N. Çocuk ve adolesanlarda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtuluş S (eds). *Pediatric endokrinoloji. Pediatik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları* 1. Ankara. 2003; p.261-360.
3. Van den Berghe G. Endocrine consequences of systemic disease: critical illness. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS (eds). *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 5th edition IVSA: Brockwell publishing; 2005. p.492-504.

4. Vivek S, Didi M, Blair LC. Abnormalities of thyroid function are common and frequently transient at diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children. *Hormone Research* 2005;64(Suppl 7):154.
5. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog Brain Res* 2006;153:189-207.
6. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:453-64.
7. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997;7:125-32.
8. Chopra IJ, Huang TS, Beredo A et al. Evidence for an inhibitor of extrathyroidal conversion of thyroxine to 3,5,30 triiodothyronine in sera of patients with nonthyroidal illness. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985;60:666-72.
9. Alemzadeh R, Wyatt DT. Diabetes Mellitus in Children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.1247-72.
10. Fernández-Castañer M, Molina A, López-Jiménez L, Gómez JM, Soler J. Clinical Presentation and Early Course of Type 1 Diabetes in Patients With and Without Thyroid Autoimmunity *Diabetes Care* 1999;22:377-81.
11. Lin CH, Lee YJ, Huang CY et al. Thyroid function in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:145-9.
12. Hansen D, Bennedbæk FN, Høier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen BB A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 2003;148:245-51.