

## KONYA BÖLGESİNDE SAĞLIKLI VE TIP II DİABETES MELLİTUSLU KİŞİLERDE TİROİDLE İLGİLİ SERUM HORMON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa ÜNALDI\*, Dr. Sait BODUR\*\*, Dr. Ahmet ÇIĞLI\*, Dr. Aykut ÇAĞLAYAN\*,

Dr. Mehmet AKÖZ\*, Dr. Mehmet GÜRBİLEK\*

\* S.Ü.T.F. Biyokimya Anabilim Dalı, \*\* S.Ü.T.F. Halk Sağlığı Anabilim Dalı

### ÖZET

S.Ü. Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmayla sağlıklı kontrol grubu (normal) ve Tip II diabetes mellitus (DM)'lu kişilerde (diabetiklerde) tiroidle ilgili hormonların serum düzeyleri incelendi. Kontrol ve diabetiklerde cinsiyete göre serum total tiroksin (total  $T_4$ ,  $TT_4$ ), total triiyodotironin (total  $T_3$ ,  $TT_3$ ), serbest tiroksin (serbest  $T_4$ , free thyroxine,  $FT_4$ ), serbest triiyodotironin (serbest  $T_3$ , free triiodothyronine,  $FT_3$ ) ve tiroid salgılatıcı hormon (TSH) düzeyleri yönünden önemli bir farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Diabetik kadınların serum  $TT_4$  ve  $FT_4$  düzeyleri sağlıklı kadınlardan daha yüksek,  $FT_3$  düzeyleri daha düşük bulundu ( $p>0.05$ ). Diabetik erkeklerde kontrollere göre  $TT_3$  düzeyleri önemli derecede düşük ( $p<0.01$ ) ve  $TT_4$ ,  $FT_4$ ,  $FT_3$ , TSH düzeyleri arasındaki fark önemsiz ( $p>0.05$ ) bulundu.

Bulgularımız literatür bulguları ile karşılaştırıldı.

Anahtar Kelimeler: DM,  $TT_4$ ,  $TT_3$ ,  $FT_4$ ,  $FT_3$ , TSH

### GİRİŞ

DM, toplam nüfusun % 1.5-2'sini tutması, hemen her toplum için bunun geçerli olması ve artan hayat standardı ile yükselme meyli göstermesi (1, 2, 3) itibarıyla önemli bir antitedir. İleri yaşta başlayan obezite ile çok güçlü bir ilişkisi olan (4, 5, 6) diabetes mellitusun hiperglisemi ile seyretmesi, insülinin mutlak veya göreceli eksikliğinin ya da glukagonun mutlak veya göreceli fazlalığının olması (7) gibi özellikleri vardır. Klinik ve patofizyolojik

### SUMMARY

#### *A Comparative Analysis of Serum Thyroid Hormone Levels of Tip II Diabetics and Healthy Subjects in Konya and Surroundings*

Serum thyroid hormone levels of healthy individuals and tip II diabetic patients were determined. There was no difference between  $TT_4$ ,  $TT_3$ ,  $FT_4$ ,  $FT_3$  and TSH levels of both groups.  $TT_4$  and  $FT_3$  levels of diabetic women were higher, while  $FT_3$  levels were lower than those of healthy women ( $p<0.05$ ). Also,  $TT_3$  levels of diabetic men were lower ( $p<0.01$ ) than that of healthy men.

Our results are discussed and compared with literature findings.

Key Words: DM,  $TT_4$ ,  $TT_3$ ,  $FT_4$ ,  $FT_3$ , TSH

olarak değerlendirilince insüline bağımlı diabetes mellitus (İDDM veya Tip I DM) ve insüline bağımsız diabetes mellitus (NİDDM veya Tip II DM) şeklinde ikiye ayırabileceğimiz DM'da insülinin göreceli eksikliği, özellikle tüm DM vakalarının % 90'ını teşkil eden (5, 6) ve ortalama 40 yaş sonrası başlayan Tip II DM'de sözkonusudur. Bu göreceli eksiklik kavramına obeziteyle birlikte arttığı bilinen insülin reseptör duyarsızlığı ve post-reseptör duyarsızlık kadar, birtakım insülin karşıtı hormonlarla (kortikosteroidler, büyüme hormonu, glukagon, vs.) arasındaki

dengenin bozulmasının da katkısı vardır. Gerek hormonlar arasında görülen bu gibi çapraşık ilişkiler, gerekse tiroid hormonlarıyla ilişkili olabilecek obezitenin Tip II DM bağlantısı bizi DM hastalarında tiroid hormonlarının durumunu araştırmaya ve normal kişilerle karşılaştırmaya itmektedir. Nitekim Koloğlu ve ark'nın yaptığı ve trioksin (TT4) ile kan glukoz düzeyinin ilişkisini ortaya koyan çalışmanın (8) yanı sıra, kadın diabetiklerde yüksek serum TT4 düzeylerinin tesbit edildiği çalışmalar (9, 10) mevcuttur.

Biz çalışmamızda, Tip II diabetlilerin serumunda tiroidle ilgili hormon düzeylerinin tayinini ve cinsiyeti de dikkate alarak bunların normal kişilerle karşılaştırılmasını amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Araştırma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı nükleer biyokimya laboratuvarında 60 normal ve 28 Tip II DM'lu kişi üzerinde yapıldı. Tip II DM 40 yaş civarında görülmeye başlaması sebebiyle diabetiklerle karşılaştırmak üzere 35 yaş üzerindeki sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Böylece çalışmamızda 35-67 yaşlar arasındaki kontroller ile 45-57 yaşlar arasındaki diabetikler yer aldı. Nitekim cinsiyete göre ele alındığında kontrol grubundaki erkekler ile diabetik erkekler ve kontrol grubundaki kadınlarla diabetik kadınların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiki olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Araştırmaya alınan kişilerde 10-12 saat aç kalmalarından sonra uygun şartlarda kubital venden kan alındı. Pıhtılaşmadan sonra numuneler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüje edildi, serumları ayrılarak özel tüplerde çalışma yapılacak zamana kadar derin dondurucuda saklandı. Çalışmada TT3, TT4, FT3, FT4 hormon analizleri için Coat-A-Count (Diagnostic Product Co USA) marka katı faz RIA kitleri kullandı. RIA'nın çalışması  $I^{125}$  ile işaretlenmiş hormonla, analiz yapılacak numunedeki hormon, polipropilen tüplerin duvarına yapıştırılmış hormona özgü antikorlarla uygun ısıda inkübe edilerek yarışmaya sokulur. İnkübasyonda bağlanmamış olan fraksiyon dökülür ve uzaklaştırılır. Sonra gama sayacında 1 dakika sayılarak tüplerde kalan radyoaktivite ile bulunur. Numunedeki hormon miktarı, sayımda çıkan aktivite ile ters orantılıdır. Hormon miktarı, beraber çalışılan ve konsantrasyonları bilinen standartlardan çizilen grafik yardımıyla bulunur. Eldeki gama sayacındaki bilgisayar sistemi konsantrasyonları doğ-

rudan verebilecek programa sahip olduğundan sonuçlar birimler halinde alındı. TSH tayininde ise katı faz IRMA tekniği kullanıldı. Bu tekniğin RIA'dan farkı, analiz edilecek hormonu polistren tüp duvarına yapıştırılma işleminin,  $I^{125}$  ile işaretli bir monoklonal antikor ile tüp duvarına bağlanmış bir diğer monoklonal antikor arasında sandviç yapılmak suretiyle gerçekleştiriliyor olmasıdır. dolayısıyla bu teknikte hormon konsantrasyonu radyoaktivite sayımıyla doğru orantılıdır.

Bütün hormon çalışmaları, tekniğinin gereği olarak numune ve standartlar için çiftler tüp olarak dizayn edildi. Numuneler derin dondurucudan çıkarılıp oda ısısına geldiklerinde çalışmalara başlandı. Elde edilen bulgular, basit istatistiki yöntemler ve student's t testi kullanılarak analiz edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza katılan 35-67 yaşlar arasındaki normal kişilerin 29'u kadın, 31'i erkekti. 45-57 yaşlar arasındaki diabetiklerin ise 15'i kadın, 13'ü erkekti. Her iki grubun yaş ortalamaları birbirine yakındı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamıza katılan normal ve diabetik grupların kendi içlerinde kadın ve erkekler arasında serum TT3, TT4, FT3, FT4 ve TSH düzeyleri yönünden herhangi bir farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 1 ve 2).

Normal ve diabetik kadınlar birbiriyle tiroid hormon değerleri yönünden karşılaştırıldığında, diabetik kadınlarda serum TT4 ve FT4 düzeyleri daha yüksek ( $p<0.05$  ve  $p<0.02$ ), serum FT3 düzeyleri ise normal gruptan daha düşük ( $p<0.02$ ) bulundu (Tablo 1 ve 2).

Diabetik erkeklerde serum TT4, FT4, FT3 ve TSH ölçümleri normal erkeklere yakın çıkarken ( $p>0.05$ ), serum TT3 ölçümleri önemli derecede düşük ( $p<0.01$ ) bulundu (Tablo 1 ve 2).

## TARTIŞMA

Normal kişiler ve diabetik hastalarda özellikle kadınlar için tiroidle ilgili hormon değerleri birbirinden farklılık göstermektedir (8, 9). Biz de çalışmamızda diabetik kadınlarda TT4 ve FT4 değerlerini yüksek bulduk. Bu yükseklik "hasta ötiroid sendromu" ile açıklanabilir. Bu sendromda TT4 ve FT4 yüksek çıkmasına rağmen bizde de olduğu gibi TT3 ve TSH düzeylerinde herhangi bir değişiklik yoktur (9, 10). Bazı çalışmalar TT4 düzeyinin

Tablo 1. Normal ve Tip II Diabetli Kişilerde Serum TT<sub>3</sub>, TT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> ve TSH Düzeylerinin Cinsiyete Göre Dağılımı (X±SD)

PARAMETRE	CİNSİYET	NORMAL KİŞİLER	DİABETİK GRUP
TT <sub>4</sub> (µg/dl)	Kadın	7.34±1.7	8.43±1.00
	Erkek	7.22±1.15	7.34±1.77
TT <sub>3</sub> (ng/dl)	Kadın	130.35±20.65	120.20±18.24
	Erkek	135.90±20.43	109.18±24.68
FT <sub>4</sub> (ng/dl)	Kadın	1.27±0.18	1.43±0.19
	Erkek	1.19±0.33	1.26±0.33
FT <sub>3</sub> (pg/ml)	Kadın	2.05±0.39	1.66±0.50
	Erkek	2.06±0.57	1.84±0.32
TSH (µIU/dl)	Kadın	1.55±0.53	1.49±0.51
	Erkek	1.35±0.41	1.17±0.43
n	Kadın	29	15
	Erkek	31	13

Tablo 2. Çalışmaya Alınanların Normal / Diabetik Oluşlarına ve Cinsiyetlerine Göre Serum TT<sub>4</sub>, TT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub> ve TSH Düzeylerinin İstatistiki Olarak (Student's t testi) Karşılaştırma Sonuçları

Hormonlar	t ve p	Hormon Düzeyinin Karşılaştırıldığı Gruplar (*)			
		Normal Kadın ve Erkekler	Diabetik Kadın ve Erkekler	Normal ve Diabetik Kadınlar	Normal ve Diabetik Erkekler
TT <sub>4</sub>	t	0.418	1.982	2.535	0.225
	p	-	-	p<0.05	-
TT <sub>3</sub>	t	1.416	1.326	1.671	3.441
	p	-	-	-	p<0.01
FT <sub>4</sub>	t	1.176	1.677	2.695	0.642
	p	-	-	p<0.02	-
FT <sub>3</sub>	t	0.80	1.149	2.635	1.624
	p	-	-	p<0.02	-
TSH	t	1.626	1.818	0.375	1.286
	p	-	-	-	-

(\*) Önemsiz çıkan karşılaştırmalar için (p) değeri tabloda gösterilmemiştir.

açlık, ağır sistemik hastalık ve kan glukozunun yüksekliği gibi hallerden etkilendiğini de göstermektedir (8, 11). Vogenakis ise açlık hallerinde FT<sub>3</sub>'ün arttığını bildirmiştir (12). Bizim çalışmamızda ise diabetik kadınlarda FT<sub>3</sub>'ün düştüğü görülmektedir. Diabetik erkeklerde TT<sub>3</sub> düzeyleri normallere göre düşük bulunmuştur. Hücresel açlık denebilecek diabette TT<sub>3</sub> düzeylerinde düşme olması beklenir (13-15). Çünkü karbonhidratca fakir diyetle beslenme

hallerinde serum TT<sub>3</sub> düzeyinin düştüğü bildirilmiştir (16). Kadın diabetiklerde bu düşmenin görülmemesi rölatif olarak TT<sub>4</sub> düzeylerinin yükselmesine bağlıdır, çünkü periferde TT<sub>4</sub>, 5-mono-deiyonidaz yardımıyla TT<sub>3</sub>'e dönüşür (15, 17). Normal kişilerde bulduğumuz serum TT<sub>4</sub>, FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub> ve TSH düzeyleri, daha önce yapılan çalışmalarla (18, 19, 20, 21) benzerlik göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bennet PH, Rusforth HB, Miller M, Le Comte PM. Epidemiologic studies of diabetes in the Pima Indians. Recent progress in hormone Research 1980; 32: 333-376.
2. Bemtorp K. Relation between plasma insulin and blood glucose in a cross-sectional population study of the oral glucose tolerance test. Acta Endocrinol 1983; 102: 549-559.
3. Goto Y, Kakizaki M, Toyota T. Heredite of diabetes mellitus. In: Genetic environmental interaction in diabetes mellitus. Mollish JS, Hanna J, Rabe S, eds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982: 18-29.
4. Kolterman OG. Mechanism of insulin resistance in human obesity. Evidence for receptor and postreceptor defects. J Clin Invest 1980; 65: 1272-1278
5. West KM. Epidemiology of diabetes and its vasculer lesions. New York: Elsevier, 1978: 292-293.
6. Zimmet P. Epidemiology of diabetes and its macrovasculer manifestations in Pasific populations: The medical effects of social progress. Diabetes Care 1979; 2: 144-153.
7. Hubert HB, Feinleib M, Mc Namara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year follow-up of participants in the Framingham heart study. Sirculation 1983; 67: 968-977.
8. Koloğlu S. Diabetes mellitusda kontrol kriteriyumu olarak Hb A<sub>1-c</sub> ve tiroid hormonları düzeylerinin kıyaslanması. Ankara Üniversitesi Tıp Bülteni 1984; 6(2): 105-116.
9. Pirosha E, Foldes J. Thyroid hormones in serious nonthyroidal illness. Lancet 1976; 1: 1071.
10. Wartofsky L, Burman KD. Alteration in thyroid function in patients with systemic illness: The euthyroid sick syndrome. Endocrine Review 1982; 3: 164-217.
11. Fraser CG, Browning MCK. Measuring serum thyrotropin. Lanset 1985; 1: 816-817.
12. Vogenakis AG. Effects of starvation T<sub>3</sub> and rT<sub>3</sub> levels in obesity. J Clin Endocrinol Metab 1975; 41: 191-197.
13. Pitman CS, Suda AK, Chambers JB, et al. Abnormalities o thyroid hormone turnover in patients with diabetes mellitus before and after insulin therapy. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 854-858.
14. Utiger RD. Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness. Am J Med 1980; 69: 807-810.
15. Mc Larty DG, Ratcliffe WA, Mc Coll K, et al. Thyroid hormone levels and prognosis in patients with serious nonthyroidal illness. Lancet 1979, 2: 275-279.
16. Sterling K. Thyroid hormone action at the cell level. N Eng J Med 1979; 300: 173-177.
17. Goldfine ID. Mechanism of hormone action. In: Endocrine pathology, Bloodworth JMB, ed. Willims and Wilkins. London: Baltimore, 1982: 37.
18. Wilson JD, Foster DW. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders Co, 1985: 1413.
19. Hashimoto T. Tests of thyroid function. Labmedica 1986; 5(3): 54-62.
20. Pearce CJ Byfield PGH. Free thyroid hormone assays and thyroid function. Ann Clin Biochem 1986; 23: 230-237.
21. Feling P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA. Endocrinology and metabolism. New York: Mc Graw Hill Bökk Co, 1987: 1855.