



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI GLP-1 VE GIP DÜZEYİNİN DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu KALKAN ÇIRA

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI GLP-1 VE GIP DÜZEYİNİN DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu KALKAN ÇIRA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ramazan SARI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2013.04.0103.007 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgilerini ve katkılarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Ender Terzioğlu olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, desteğini her zaman yanımda hissettiğim danışman hocam Prof.Dr. Ramazan Sarı'ya, hem eğitim sürecimde hem de tez sürecimde bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sabırla, ilgiyle yardım eden ve hekimliğini örnek almak istediğim Uzm.Dr. Nusret Yılmaz'a, biyokimyasal tetkiklerin çalışılmasında emeği geçen Prof.Dr. Sebahat Özdem'e, hastaların kan örneklerini alınmasında yardımını esirgemeyen Döndü ve Şefika Hemşire'ye, istatistiksel açıdan yardımlarına başvurduğum Selen Bozkurt'a teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Eğitim ve çalışma hayatım boyunca her zaman bana güvenen, yanımda olan ve desteğini esirgemeyen babam Aykut Kalkan'a, annem Ayşe Kalkan'a, ilk öğretmenim abim Tuna Kalkan'a ve tez çalışmam süresince sabırla destek veren sevgili eşim Kamil Çıra'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Tablolar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Figürler Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi	2
2.1.1. Tiroid hormon biyosentezi, taşınması ve metabolizması	2
2.1.2. Tiroid hormonlarının etkileri	3
2.1.2.1. Tiroid hormonlarının sistemik etkileri	3
2.1.2.2. Tiroid hormonlarının genel etkileri	4
2.2. Hipertiroidi	5
2.2.1. Hipertiroidinin klinik semptom ve bulguları	5
2.2.2. Hipertiroidi nedenleri	6
2.3. Diabetes Mellitus	7
2.3.1. Tanı ve sınıflama	8
2.3.2. Tip 2 Diabetes mellitus	8
2.4. İncretinler	9
2.4.1. İncretinlerin fizyolojik etkileri	11
2.4.2. İnsülin direnci, diabet ve incretinler	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hasta Popülasyonu	16
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	17
3.3. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	34
7. ÖZET	35
8. ABSTRACT	37
9. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin Aminotransferaz
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DIT	Diiodotirozin
DM	Diabetes Mellitus
DPP-IV	Dipeptidil Peptidaz-IV
GH	Graves Hastalığı
GIP	Gastrik İnhibitör Polipeptit, Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GIS	Gastrointestinal Sistem
GLP-1	Glukagon-like Peptid-1
GLP-1R	GLP-1 Reseptörleri
GLUT-2	Glukoz Transporter Protein-2
HbA1c	Hemoglobin A1c
hCG	İnsan Koriyonik Gonadotropini
HDL	High-density Lipoprotein
HOMA-IR	The Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
LDL	Low-density Lipoprotein
MIT	Monoiodotirozin
rT3	Reverse Triiodotironin
T3	Triiodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TDG	Toksik Diffüz Guatr
TMNG	Toksik Multinodüler Guatr
TNG	Toksik Nodüler Guatr
TRAbs	Tirotropin Reseptör Antikorları
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. DM tanı kriterleri	8
2.2. GLP-1 ve GIP'in özellikleri ve etkilerinin özeti	14
3.1. Çalışmaya alınan hipertiroidili hastalarda etyolojik nedenler	17
4.1. Hipertiroidi ve kontrol grubunun genel özellikleri	20
4.2. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra genel özellikleri	20
4.3. Hipertiroidi ve kontrol grubunda glukoz düzeyleri (mg/dl)	21
4.4. Hipertiroidi ve kontrol grubunda glukoz düzeyleri (mg/dl)	22
4.5. Hipertiroidi ve kontrol grubunda c-peptid düzeyleri (ng/ml)	23
4.6. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra glukoz düzeyleri (mg/dl)	23
4.7. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra insülin düzeyleri (μ U/ml)	24
4.8. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra c-peptid düzeyleri (ng/ml)	25
4.9. Hipertiroidi ve kontrol grubunda GLP-1 düzeyleri (pg/ml)	26
4.10. Hipertiroidi ve kontrol grubunda GIP düzeyleri (pg/ml)	27
4.11. Hipertiroidi ve kontrol grubunda inkretin düzeylerinin EAA'ları	27
4.12. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra GLP-1 düzeyleri (pg/ml)	28
4.13. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra GIP düzeyleri (pg/ml)	29
4.14. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra inkretin düzeylerinin EAA'ları	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tiroid hormon sentezi	3
2.2. Hipertiroidi ve glukoz homeostazı	5
2.3. Sağlıklı bireylerde inkretin etkisi	9
2.4. GLP-1'in periferik dokular üzerindeki etkileri	13
2.5. GIP'in periferik dokular üzerine etkileri	13
3.1. GLP-1 ELISA standart grafiği	18
3.2. GIP ELISA standart grafiği	18

FİGÜRLER DİZİNİ

<u>Figür</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Hipotiroidi ve kontrol gruplarının glukoz düzeylerinin zamansal değişimi	22
4.2. Hipotiroidi ve kontrol gruplarının insülin düzeylerinin zamansal değişimi	22
4.3. Hipotiroidi ve kontrol gruplarının c-peptid düzeylerinin zamansal değişimi	23
4.4. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra saptanan glukoz düzeylerinin zamansal değişimi	24
4.5. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra saptanan insülin düzeylerinin zamansal değişimi	24
4.6. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra saptanan c-peptid düzeylerinin zamansal değişimi	25
4.7. Hipotiroidi ve kontrol gruplarının GLP-1 düzeylerinin zamansal değişimi	26
4.8. Hipotiroidi ve kontrol gruplarının GIP düzeylerinin zamansal değişimi	27
4.9. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonraki GLP-1 düzeylerinin zamansal değişimi	28
4.10. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra GIP düzeylerinin zamansal değişimi	29

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları T4 ve T3'dir. Aminoasit türevleri olan ve tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonu sonucu oluşan bu hormonlar, genel metabolik aktivitenin denetiminden sorumludurlar [1-3]. Bu hormonlar karbonhidrat dönüşümünü etkilemektedirler. Barsaklardan glukoz Emilimini hızlandırmakta, glikojen depolarından katekolaminler tarafından uyarılan glukoz salınımını artırmakta ve insülinin hepatik yıkımını etkilemektedirler [1]. Hipertiroidili hastalarda yükselmiş plazma glukoz düzeyleri artan glukoneogeneze bağlı endojen glukoz üretiminin artmasıyla açıklanmıştır [4].

Oral olarak verilen glukozun aynı miktardaki kan glukoz yükselmesine neden olacak kadar intravenöz glukozla göre daha belirgin insülin yanıtı oluşturması inkretin etkisi, bunu sağlayan ve gastrointestinal sistemden salınan hormonlar ise inkretinler olarak tanımlanır. Oral glukozla yanıt olarak salgılanan insülin sekresyonuna inkretinlerin katkısı %50-70 kadardır [5-8]. İnkretin etkiden sorumlu başlıca hormonlar; GIP ve GLP-1'dir [9].

GLP-1, bilinen en potent insülin salgılatıcı ajandır [10]. Yapılan hayvan deneylerinde, GLP-1 reseptör blokajı yapıldığında, glukoz intoleransı ve hiperglisemi olduğu bildirilmiştir [11]. Benzer olarak, insan çalışmalarında da GLP-1 antagonisti verilmesiyle, glukoz intoleransı ve hiperglisemi geliştiği saptanmıştır [12]. GLP-1 sağlıklı ve tip 2 diyabetik olgularda, tokluk hissi meydana getirmesi yanında, besinlerin gastrik boşalmasını geciktirmesiyle de, glukozun kana karışımı daha yavaş olacağından, dolaylı olarak gerekli olacak insülin ihtiyacının azalmasına neden olur [13]. Son yıllarda inkretin bazlı tedaviler diyabetlilerde kullanıma sunulmuştur. GLP-1 reseptör agonistleri ve GLP-1'i parçalayan enzim olan DPP-IV inhibitörleri Tip 2 DM tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır.

Hipertiroidili hastalarda gelişen glukoz intoleransı ve hiperglisemi inkretin düzeyindeki olumsuz etkilere bağlı olabilir hipotezinden yola çıkarak, çalışmamızda hipertiroidili hastalarda inkretin düzeylerini ve hipertiroidi tedavisi ile inkretin düzeylerinin değişimini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi

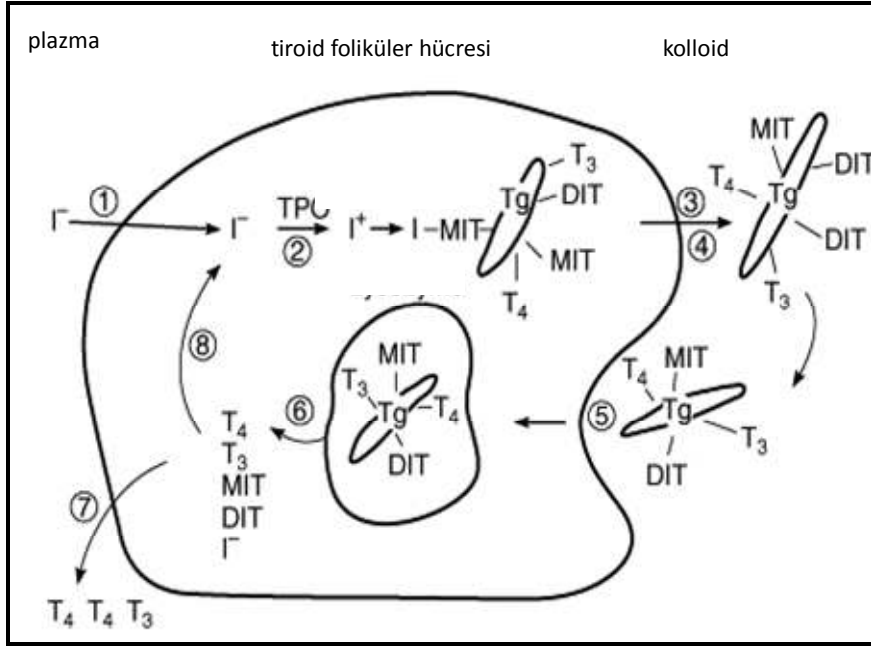
Tiroid bezi larinksin hemen altında, trakeanın önünde ve her iki yanında bulunur. Tiroid bezi vücudun metabolizma hızını düzenleyen T3 ve T4 olarak adlandırılan iki önemli hormon sentezi yapar [14]. Bez fibröz bir kapsülle çevrilidir. Tiroidin fonksiyonel ünitesi, zengin bir sempatik ve parasempatik kapiller ağ ile çevrili olan foliküllerdir. Foliküller 15-150 µm çapında, küboid epitelyal hücrelerin oluşturduğu yapılardır [15]. Folikül lümeni, tiroid hücrelerinin salgıladığı tiroglobulini depo eden kolloid ile doludur. Bu depo ortalama yüz günlük tiroid hormon ihtiyacı için yeterli doygunluktadır [2]. Ayrıca bezin içerisinde folikül hücrelerinin yanında parafoliküler veya C hücreleri bulunur. Bu hücreler kalsitonin sekrete ederler [16].

2.1.1. Tiroid hormon biyosentezi, taşınması ve metabolizması

Tiroid hormon biyosentezi 6 ana basamaktan oluşmaktadır [14]:

- 1- İyodun bazal membrandan tiroid hücresi içine aktif transportu (trapping-yakalama)
- 2- İyodun oksidasyonu ve tiroglobulindeki tirozil uçlarına bağlanması (organifikasyonu)-İyodotirozin moleküllerinin (MIT, DIT) oluşması.
- 3- İyodotirozin moleküllerinin tiroglobulin içinde T3 ve T4 iyodotironinlerini oluşturmak için çiftler halinde bağlanması (coupling-eşleşme)
- 4- Tiroglobulinin proteolizi sonrası serbest iyodotironinlerin dolaşıma salınması (mikrotubulus ve mikrofilaman sistemi ile)
- 5- Tiroid hücresi içinde tiroglobulin proteolizi ile açığa çıkan iyodotirozinlerin deiyodinasyonu, serbest kalan iyodun korunması ve tekrar kullanılması
- 6- T4'ün T3'e tiroid içinde 5'- deiyodinasyonu.

Tiroid bezinden asıl üretilen hormon T4'tür. Yeterli iyot alımı varsa T4/T3 üretim oranı 20'dir. T4 periferde çoğunlukla T3'dönüşür [17].



MIT: monoiyodotirozin, DIT: diiyodotirozin, T3: Triiodotironin, T4: Tiroksin

Şekil 2.1. Tiroid hormon sentezi [18].

Tiroid hormonları temel olarak 3 major protein tarafından plazmada taşınmaktadır. Bu proteinler; TBG, TBPA (=transtiretinin) ve albumindir. Dokulara serbest hormon taşımada en önemli kaynak albumindir. İyodotironinlerin çok az bir kısmı serbest halde bulunur. [17].

Tiroksinin yaklaşık %80'i deiyodinasyon ile T3 ve rT3'e dönüşür. Geri kalanı esas olarak karaciğerde glukronidasyon ve biliyer sekresyon, daha az oranda karaciğer ya da böbrekte sülfasyon ile inaktive edilir [14]. Plazma T3 havuzu T4'ün 5'deiyodinasyonu ile oluşur. T4'ün yarı ömrü 7 gün, T3'ün 1 gün, rT3'ün 0.2 gün kadardır [17].

2.1.2. Tiroid hormonlarının etkileri

2.1.2.1. Tiroid hormonlarının sistemik etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri: Tiroid hormonlarının metabolizmayı hızlandırmaları, dokuların oksijen kullanımını artırmaları sonucu metabolik ürünler artar. Bunun sonucunda damarlarda vazodilatasyon olur. Böylece kalp debisini, hızını artırırlar. Ayrıca kardiyak beta reseptörlerini de arttırıp pozitif inotropik ve kronotropik etki yaparlar [19, 20].

Solunum sistemi üzerine etkileri: Metabolizma hızının artması oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler solunum derinliğini ve hızını arttıran bütün mekanizmaları uyarır [2].

Gastrointestinal sistem üzerine etkileri: İştah ve besin alımındaki artışa ilave olarak, tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını hem de mide-barsak kanalının hareketlerini artırır. Hipertiroidizmde sıklıkla ishal gözlenir [2,21].

Diğer sistemler üzerine etkileri: Tiroid hormonlarının fazlalığı aşırı sinirlilik, anksiyete ve paranoyaya neden olabilir [2]. Hipertiroidide artmış oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır. Tiroid hormon artışında kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hızlanır, tremor görülebilir [21].

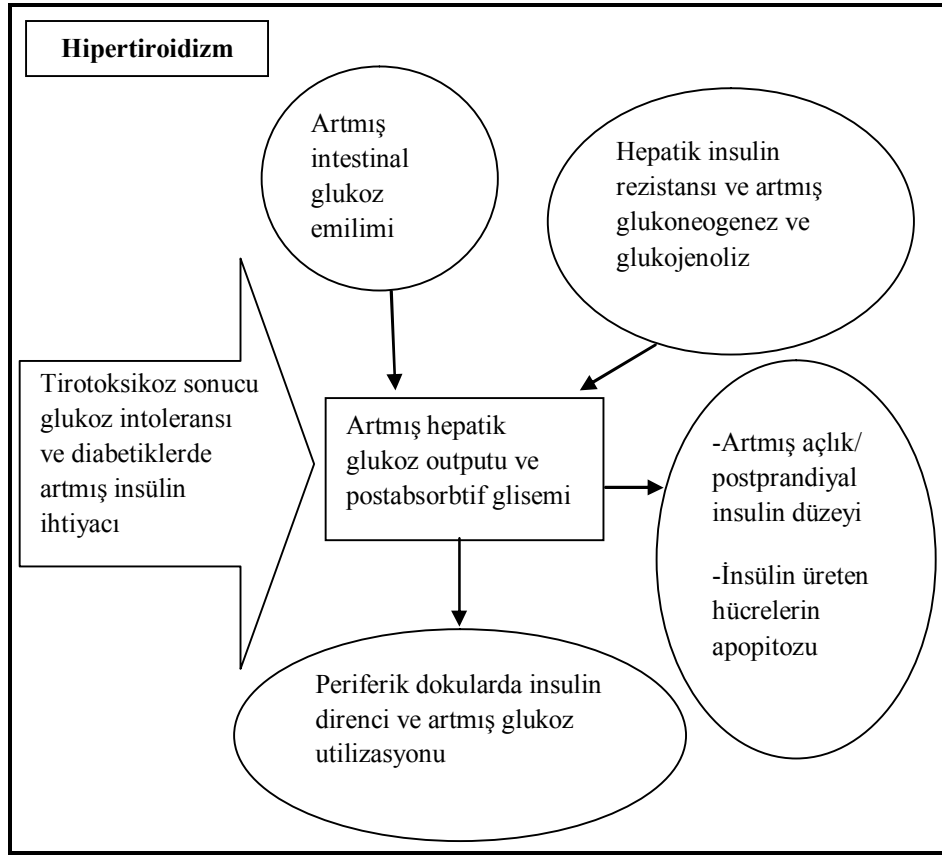
2.1.2.2. Tiroid hormonlarının genel etkileri

Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri: Tiroid hormonları karbonhidrat dönüşümünü etkilemektedirler. Hipertiroidide gastrointestinal sistemden glukoz Emilimi artmakta, hepatik glukoz outputu artmakta, açlık ve postprandiyal insülin seviyeleri yükselmekte ve periferik glukoz transportu ve utilizasyonu artmaktadır [4]. Karaciğerde endojen glukoz üretimi glukoneogenez ve glikojenolizin artmasıyla açıklanmıştır [22]. Karaciğerde, tiroid reseptör aracılı gen transkripsiyonu hızlanmakta ve GLUT-2 glukoz transporter aracılı glukoz salınımı artmaktadır [23, 24]. Hipertiroidide azalmış, normal ya da artmış insülin seviyeleri saptanabilmektedir [4]. Hipertiroidide glukoz homeostazı Şekil 2.2’de özetlenmiştir [25].

Protein sentezi üzerine etkileri: Tiroid hormonları, çekirdek reseptörlerine bağlanarak transkripsiyon faktörü olarak işlev görür ve protein sentezlenmesini sağlar. Bu nedenle tiroid hormonları, vücut gelişimi ve büyümesinden sorumlu temel hormonlardır [26].

Yağ metabolizması üzerine etkileri: Tiroid hormonunun artışı, serbest yağ asitlerini arttırmasına rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliserid miktarını azaltır. Tiroid hormonunun plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltma mekanizmalarından birisi, safrayla kolesterolün salgılanma hızını belirgin şekilde arttırması ve sonunda feçesle kaybına yol açmasıdır. Karaciğer hücrelerindeki

düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin artması sonucu düşük dansiteli lipoproteinler plazmadan hızla uzaklaştırılır [2].



Şekil 2.2. Hipertiroidi ve glukoz homeostazı [25].

2.2. Hipertiroidi

Hipertiroidi; artmış tiroid hormon üretimi sonucu kanda dolaşan tiroid hormon konsantrasyonlarının artması olarak tanımlanır [27]. Hipertiroidizm kadınlarda erkeklere nazaran 10 kat daha sık görülür [28].

2.2.1. Hipertiroidinin klinik semptom ve bulguları

Hastaların kliniğinde genel olarak zayıflama, kilo kaybı, sıcak intoleransı, aşırı terleme, titreme, halsizlik, çarpıntı, güçsüzlük, dispne, sinirlilik, emosyonel instabilite, ishal, iştah artışı, göz şikayetleri, kaşıntı, adet düzensizlikleri, impotans, infertilite olabilir [29-33]. Yaşlı hastalarda terleme, sıcağa tahammülsüzlük gibi sık görülen semptomlar daha silik olabilir. Yaşlılarda taşikardi, atrial fibrilasyon, solunum sıkıntısı, kalp yetmezliği gibi

kardiyopulmoner semptomlar gençlere nazaran daha sık görülürler [34,35].

Hastaların fizik muayenesinde ise sıcak, nemli, kaygan deri, tremor, taşikardi, atrial fibrilasyon, canlı bakma, göz açıklığında artma, egzofthalmus, çift görme, alopesi, vitiligo, tiroid akropatisi, pretibial miksödem, splenomegali, kas güçsüzlüğü, jinekomasti, deliryum, dezoryantasyon olabilir [29]. Nodüler guatrli hastalarda nodüller palpe edilebilir.

2.2.2. Hipertiroidi nedenleri

Hipertiroidinin en sık görülen 3 nedeni Graves Hastalığı (GH), Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) ve Toksik Nodüler Guatr (TNG)'dır. Tüm hipertiroidi vakalarının %60-90'ını graves hastalığı oluşturur. Yaşlı popülasyonda ise TMNG sıklığı artar [36]. Başlıca hipertiroidi nedenleri aşağıda belirtilmiştir.

- 1- Graves Hastalığı
- 2- TMNG
- 3- TNG
- 4- Jod Basedow Fenomeni
- 5- Amiodarona Bağlı Tiroidit
- 6- hCG Artışına Sekonder Gelişen Hipertiroidi
- 7- TSH Salgılayan Hipofiz Tümörü
- 8- Subakut Tiroiditler
- 9- Ekzojen Tiroid Hormonu Alımı (Tirotoksikozis Factitia)

Graves Hastalığı: Hipertiroidinin en sık nedenidir [36,37]. Hastalık kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 7-10 kez daha fazla görülür. Üçüncü ve beşinci dekatlar arasında siktir. TSH reseptörlerini stimüle eden tiotropin reseptör antikorlarının (TRAbs) tiroid hormon sentezini artırdığı otoimmün bir hastalıktır. Tiroid reseptör aktivasyonu tiroid bezinin hiperplazisine ve hipertrofisine, vaskülaritenin artmasına ve sonuç olarak tiroid hormon sentezinin artmasına neden olur [37]. Tiroid bezinde diffüz guatr mevcut olduğundan Toksik Diffüz Guatr (TDG) da denir. Genel hipertiroidi semptomlarına ek olarak göz tutulumu (graves oftalmopatisi) ve pretibial miksödem görülebilir [38, 39].

Toksik Nodüler ve Multinodüler Guatr: TMNG ve TNG hipertiroidinin graves hastalığından sonra en sık görülen nedenidir. Özellikle yaşlı popülasyonda graves hastalığından daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Hastalığın patogeneğinde TSH tarafından fonksiyonel kapasitesi artan tiroid foliküler hücrelerince oluşturulan toksik nodüller rol almaktadır [40,41]. Yapılan tiroid sintigrafisinde diğer tiroid dokusunu supresyona uğratan aktif nodül veya nodüller saptanır.

Subakut Tiroidit: De Quervain ve granümatöz dev hücreli tiroidit olarak da bilinir. Hipertiroidilerin yaklaşık %0.5'ini oluşturur [37]. Yaz-sonbahar döneminde daha fazla görülmesi ve sıklıkla bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takip etmesi viral etyolojiyi destekler. Klinik olarak kulağa ve çeneye yayılan boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve hipertiroidi semptomları görülebilir. Lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artış ve tiroid sintigrafisinde tutulum olmaması özgün laboratuvar bulgularıdır [37].

2.3. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM), insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik metabolizma hastalığıdır [42]. İnsülin eksikliği ile sonuçlanan beta hücrelerinin otoimmün yıkımından, insülin direnci ile sonuçlanan anormalliklere kadar birçok patojenik süreç diyabetin gelişiminde rol oynamaktadır [43]. DM kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi, ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma gibi akut ve hayatı tehdit eden durumlara neden olabilirken, uzun dönemde de mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlar ile retinal, renal, nöral, kardiyovasküler hastalıklara neden olarak morbidite ve mortalite de artışa yol açar [42,44]. Türkiye'de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999–2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabetin prevalansı erişkin yaş nüfusta %7.2 olduğu saptanmıştır [45]. Ocak 2010 - Haziran 2010 tarihleri arasında tamamlanan TURDEP-II çalışmasının verilerine göre; Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7, yeni tanı konan diyabetli oranının %45, tedavi gerektiren toplam diyabetli

oranının %55 görülmüştür [46].

2.3.1. Tanı ve sınıflama

DM, etiyolojik olarak dört ana sınıfa ayrılmaktadır: beta hücre hasarına bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişen tip 1 DM, insülin direnci zemininde ilerleyici pankreas beta hücre hasarı ve insülin salınım defekti sonucu gelişen tip 2 DM, spesifik diyabet tipleri ve gebelikte ortaya çıkan gestasyonel DM [43].

DM tanısı koymak için açlık kan şekeri, random kan şekeri, hemoglobin A1C (HbA1C) ve 75 gr oral glukoz tolerans testi kullanılabilmektedir [43]. DM tanı kriterleri Tablo 2.1.de gösterilmiştir. Bu tabloda yer alan 4 kriterden herhangi birinin varlığı DM tanısı koymak için yeterli kabul edilmiştir.

Tablo 2.1. DM tanı kriterleri [43].

Kriter 1	Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl olması (Açlık, en az 8 saat boyunca kalori içeren bir gıda alımı olmaması olarak tanımlanmaktadır)*
	Veya
Kriter 2	75 gr glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması*
	Veya
Kriter 3	HbA1C'nin %6,5'in üzerinde olması.* (Kullanılan test National Glycohemoglobin Standardization Program tarafından sertifikalı veya "Diabetes Control and Complications Trial" çalışmasındaki referans yöntemlere göre standardize olmalıdır.)
	Veya
Kriter 4	Hipergliseminin klasik semptomları veya hiperglisemik kriz varlığında bakılan random plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması

* Belirgin hipergliseminin yokluğunda sonuçlar, tekrarlanan testlerle doğrulanmalıdır.

2.3.2. Tip 2 Diabetes mellitus

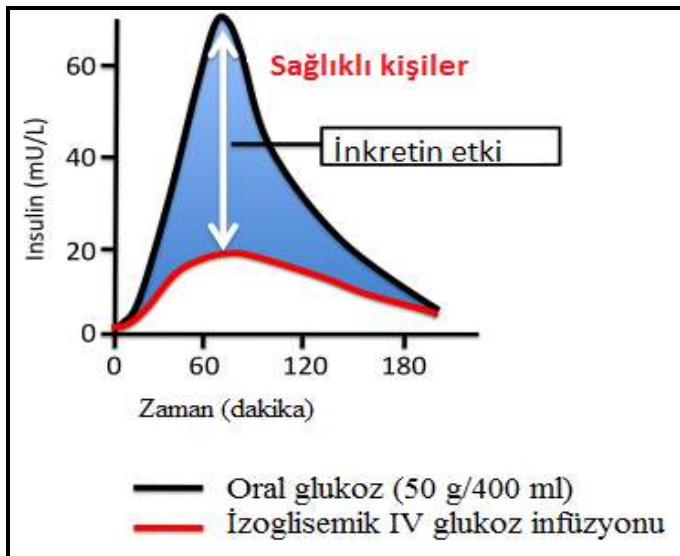
Tip 2 DM; hiperglisemi, insülin direnci ve rölatif bir insülin eksikliği ile karakterizedir [43]. Azalmış insülin sekresyonunun ve insülin direncinin tip 2 DM gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir [47]. Yapılan çalışmalarda, tip 2 DM tanısı alan hastaların almayan hastalara oranla tanı zamanından önceki yıllarda insülin sensitivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bununla beraber beta hücre fonksiyonu (insülin sekresyonu), tanıdan önceki 3- 4 yıl boyunca artmakta daha sonra tanı zamanına kadar progresif olarak azalmaktadır [48].

İnsülinin en önemli hedef dokuları karaciğer, kas ve yağ dokusudur. İnsülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Aynı zamanda glukozun kas ve yağ dokusuna alınımını ve

burada enerji kaynağı olarak depolanmasını sağlar [49]. İnsülin direnci gelişen ortamda, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç gelişir ve gerek hepatik glukoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse kas ve yağ dokusu içine alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) ile kanda hiperglisemi gelişir. Hiperglisemiyi kompanse etmek için beta hücresinden daha fazla insülin salınımı gerçekleşir [49]. Oluşan kronik hiperinsülinemi sonucu insülin reseptörleri down-regüle olmakta ve sonuçta insülinin etkinliği azalmaktadır [50]. Beta hücre fonksiyonlarının da zamanla progresif olarak bozulduğu bilinmektedir [51]. Tanı zamanında, tip 2 DM hastalarının pankreas adacık hücre fonksiyonları, insülin direncinin derecesinden bağımsız olarak, normalin yaklaşık %50'sidir [52]. Hastalarda hem insülin eksikliği hem de beta hücre insülin sekresyon defekti söz konusudur [53].

2.4. İncretinler

Oral olarak verilen glukozun aynı miktardaki kan glukoz konsantrasyonu sağlayacak kadar intravenöz glukozla göre daha belirgin insülin yanıtı oluşturması incretin etkisi, bunu sağlayan ve gastrointestinal sistemden salınan hormonlar ise incretinler olarak tanımlanır [5-8]. İncretin etki, sağlıklı insanlarda oral glukoz alımından sonra ortaya çıkan insülin yanıtının %50-70'inden sorumludur [54]. Sağlıklı bireylerde incretin etkisi Şekil 2.3'de gösterilmiştir [55].



Şekil 2.3. Sağlıklı bireylerde incretin etkisi [55].

Bir ajanın inkretin olarak adlandırılabilmesi için, oral bir besin alımına (özellikle glukoz) yanıt olarak salınmalı ve insülin salınımına neden olacak fizyolojik konsantrasyonlara ulaşmalıdır [6].

İnkretin etkiden sorumlu başlıca hormonlar; GIP ve GLP-1'dir [9]. İlk olarak saptanan inkretin duodenumdan salgılanan GIP'dir. 1973 yılında GIP'in insülin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Bu tarihten sonra GIP, glukozla bağımlı insülinotropik polipeptid olarak adlandırılmıştır. Ancak yapılan sıçan çalışmalarında GIP'in uzaklaştırılmasının inkretin etkisini ortadan kaldırmadığı gösterilmiştir. 1983 yılında G. Bell ve arkadaşlarının hamster ve insan proglukagon genlerini kodlayarak, insan proglukagon dizisini ortaya koymasıyla GLP-1 keşfedilmiştir [56,57].

GIP, 42 aminoasitten oluşan bir peptid olup, daha çok proksimal ince barsaktaki enterokromaffin hücrelerde (K- hücreleri) sentezlenir [8,58]. GIP salınımının en önemli uyarıcısı besin alımıdır. GIP 2. pozisyonunda alanin içermektedir ve bu bölge DPP-IV için mükemmel bir substrattır. GIP duodenal K hücrelerinden salındıktan sonra bir aminopeptidaz olan DPP-IV tarafından dakikalar içinde inaktive edilir. Dolaşımda immunoreaktif olarak saptanan GIP aktif (1-42) ve inaktif GIP (3-42)'in bir karışımıdır [8]. İnsan GIP reseptörleri 466 ve 493 aminoasitlik iki formda bulunur. Pankreas beta hücreleri, yağ dokusu, kalp ve beyinde GIP reseptörleri ile ilgili genler tanımlanmıştır [8,10,59-61].

GLP-1, büyük oranda ince ve kalın bağırsaktaki L- hücrelerinde sentezlenir [62]. 30 aminoasitten oluşan bir peptid olup, proglukagon geni tarafından kodlanır ve glukagon ile %50 yapısal benzerliğe sahiptir [63]. İnsanda GLP-1 birçok formda bulunabilir. Dolaşımdaki biyolojik olarak aktif major form (%80) COOH-amid formu ile sonlanan GLP-1 (7-36) amid formudur. Daha az oranda glisin ile sonlanan GLP-1 (7-37) tespit edilir [64]. GLP-1 de GIP ile benzer şekilde DPP-IV tarafından hızlıca yıkılarak inaktif şekilleri olan GLP-1 (9-36) amid ve GLP-1 (9-37)'ye dönüşür [65]. GLP-1 reseptörleri (GLP-1R) 463 aminoasitlik heptohelikal G-protein bağlayıcı reseptör olup, başta pankreas adacık hücreleri olmak üzere böbreklerde, akciğerde, kalpte, osteoblastlarda, periferik ve santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde bulunmaktadır. Pankreasta GLP-1R esas olarak beta hücrelerinde, aynı zamanda alfa ve delta hücrelerinde yer alır [66, 67].

GIP ve GLP-1'in inkretin hormonlar olarak birlikte hareket ettiklerini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Bu iki hormonun birlikte inkretin etki göstermelerinin nedenlerinden birisi muhtemelen GIP'in özellikle GİS'in daha üst kısımlarından sekrete edilmesi, oysa ki GLP-1'i sekrete eden L hücrelerinin ise yoğun olarak daha alt GİS mukozasında bulunmasıdır. Bu nedenle hızla absorbe edilen az miktarda alınan gıdalar tercihen GIP sekresyonuna neden olurken daha geç absorbe edilen kompleks maddeler içeren daha fazla gıda alımı ise GLP-1'i aktive edecektir [68, 69].

2.4.1. İnkretinlerin fizyolojik etkileri

GLP-1 ve GIP, adacık beta hücreleri üzerindeki reseptörleri aracılığı ile glukoz bağımlı insülin sekresyonunu stimüle etmektedir [8, 70]. GLP-1 ve GIP'in neden sadece yüksek glukoz düzeylerinde insülin salınımını stimüle ettiği net olarak bilinmemektedir [8]. GLP-1, insülin gen transkripsiyonuna neden olur ve insülin biyosentezinde her basamakta stimülatör işlevi görür [71]. Buna bağlı olarak, insülin sekresyonunu arttırmasının yanı sıra, glukokinaz ve GLUT-2 (glukoz transporter protein-2) gen uyarımı yapmaktadır [72]. Sonuç olarak GLP-1, beta hücresinde trofik etkiye sahiptir, beta hücre proliferasyonu yanında, diferansiasyonuna da neden olmaktadır [73-76]. Önemli bir insülinotropik etki de, GLP-1'in glukagon sekresyonunun güçlü bir inhibitörü olmasıdır [77]. GIP'in de benzer şekilde pankreas beta hücrelerinde hem proliferasyonu hem de apoptozu modüle ettiği gösterilmiştir [78].

GLP-1 ve GIP reseptörleri mide de bulunmaktadır [8]. GLP-1, gastrointestinal sekresyon ve motiliteyi inhibe ederek, gastrik boşalmayı geciktirir [79]. Söz konusu etki sayesinde, sağlıklı ve tip 2 diyabetik olgularda, tokluk hissi meydana getirmesi yanında, besinlerin gastrik boşalmasını geciktirmesiyle de, glukozun kana karışımı daha yavaş olacağından, dolaylı olarak gerekli olacak insülin ihtiyacının azalmasına neden olur [13]. GLP-1'in gastrik sekresyon ve motiliteye etkisinde vagal innervasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Vagal afferent denervasyonu yapılan ratlarda GLP-1'in gastrik boşalma üzerine olan etkilerinin ortadan kalktığı gösterilmiştir [80].

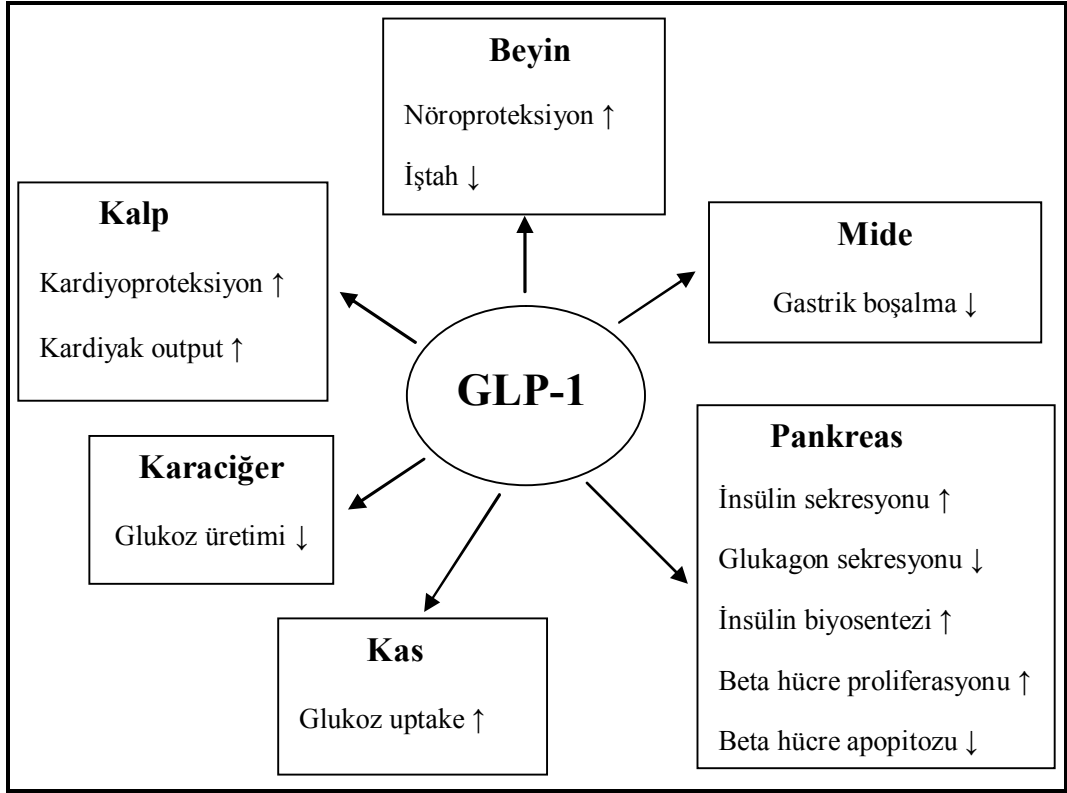
GIP, adiposit dokuda yağ asidi trigliserid dönüşümünü arttırır [61]. GLP-1'in lipolizi arttırdığı gösterilmiş olsa da, serbest yağ asidi salınımının inhibisyonu adiposit doku üzerindeki dominant etkisidir [81].

Kalp dokusunda da GLP-1 reseptörleri vardır. Tip 2 diyabetik olgularda 48 saat süreyle, GLP-1 infüzyonu uygulandığında, tedavi boyunca sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düşme gözlenmiştir [82]. Hayvan deneylerinde, intraserebroventriküler GLP-1 uygulamada kan basıncı ve kalp hızında artış olduğu gösterilmiştir [83]. Periferal yolla uygulanan GLP-1 tedavisinde ise, olumsuz kardiyak yan etkiler izlenmemiştir, kan basıncı üzerine olumlu etkilerin olduğu kanıtlanmıştır [82]. İskemi öncesinde, GLP-1 tedavisini plaseboyla karşılaştıran bir araştırmada GLP-1'in miyokardı iskemiden koruduğu saptanmıştır [84].

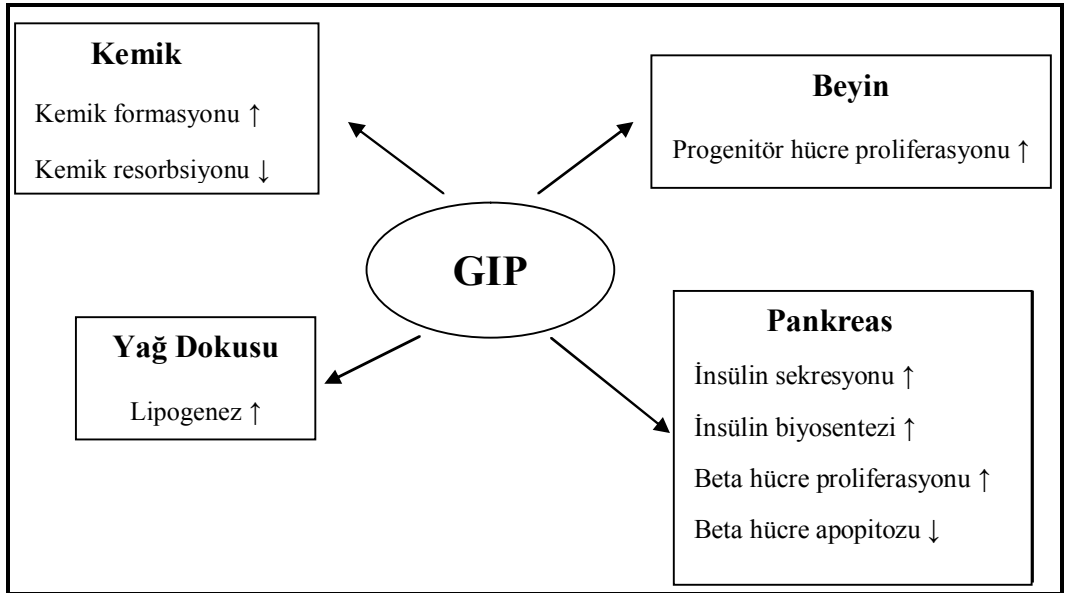
Ekzojen GLP-1'in BOS içine verilmesiyle bu peptidin anoreksijenik bir ajan olduğu saptanmıştır [85]. GLP-1, enerji balansının ayarlanmasında rol alan hipotalamusun lateral, ventromedial ve dorsomedial kısmına enjekte edildiğinde gıda alımının inhibe olduğu görülmüştür [86]. Sağlıklı insanlara GIP verilmesi, GLP-1'in aksine, gıda alımını arttırmakta ve enerji harcanmasını azaltmaktadır [87]. İntraserebroventriküler GLP-1 tedavisi ile oluşan nöroprotektif etkiler sayesinde, nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için de umut verici bir tedavi yaklaşımı olacağı bildirilmektedir [88, 89].

GIP'in, kemikte osteoblastlar üzerinde bulunan reseptörleri sayesinde yeni kemik formasyonunu ve kemik mineral dansitesini arttırdığı gösterilmiştir [90, 91]. GIP, osteoklastlar üzerinde bulunan reseptörleri aracılığı ile de kemik resorpsiyonunu inhibe etmektedir [92].

GLP-1 ve GIP'in periferik dokular üzerindeki fizyolojik etkileri Şekil 2.4. ve Şekil 2.5'de özetlenmiştir [93].



Şekil 2.4. GLP-1'in periferik dokular üzerindeki etkileri [93].



Şekil 2.5. GIP'in periferik dokular üzerine etkileri [93].

GLP-1'in fizyolojik etkilerini göstermek amacı ile GLP-1 reseptör antagonisti exendin (9-39) ile yapılan çalışmalarda, exendin (9-39)'in açlık ve postprandiyal glisemilerini arttırdığı ve postprandiyal insülin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir [12]. Ayrıca exendin (9-39), gastrik boşalmayı hızlandırmakta ve normal ve yükselmiş glukoz seviyelerinde plazma glukagon seviyelerini arttırmaktadır [80]. Farelerde GIP antagonistleri ile yapılan çalışmalarda, GIP'in postprandiyal glukoz kontrolünde önemli olduğu gösterilmesine rağmen, GLP-1'in aksine GIP'in açlık glukoz kontrolünde önemli olduğu düşünülmemektedir [94,95].

GLP-1 ve GIP özellikleri ve etkileri Tablo 2.2'de özetlenmiştir [96].

Tablo 2.2. GLP-1 ve GIP'in özellikleri ve etkilerinin özeti [96].

	GIP	GLP-1
Özellikler		
Peptid	42 aminoasid	30 aminoasid
Salgılandığı yer	K hücreleri-duodenum	L hücreleri-ileum,kolon
Aktif form	Tek aktif form	(7-36) ve (7-37) amid
Yıkım	DPP-IV	DPP-IV
Fizyolojik etkiler		
İnsülin sekresyonu	Uyarır	Uyarır
İnsülin biyosentezi	-	Uyarır
Beta hc. proliferasyonu	Destekler	Destekler
Glukagon sekresyonu	-	İnhibisyon
Besin alımı	-	Azaltır
GIS hareket	-	Azaltır
Kardiyak fonksiyonlar	İnhibisyon	Geliştirir
Kemik resorbsiyonu	-	İnhibisyon
Tip 2 diyabette		
Sekresyon	Normal	Azalmış
Yanıt	Bozulmuş	Korunmuş

2.4.2. İnsülin direnci, diabetes ve inkretinler

İnsülin direnci; duyarlı hedef dokuların insüline olan yanıtının bozulması ile hücrelerin metabolik fonksiyonlarının etkilenmesidir. Fare ve insan L hücrelerinde insülin reseptörleri olduğunun gösterilmesi ile insülin direncinin GLP-1 sekresyonuna etkisi *invivo* ve *invitro* olarak araştırılmıştır. İnsülinin intestinal L hücrelerini direk uyarıcı etkisi ile, glukoz bağımlı yolla GLP-1 salgılattığı anlaşılmıştır. Yüksek kan şekeri düzeylerinde insülinin L hücrelerinden GLP-1 salgılanmasını, GLP-1'in de beta hücrelerinden insülin salgılanmasını arttırdığı *invitro* olarak gösterilmiştir. İnsülin direncinde ve hiperinsülinemide insülin reseptör fosforilasyonunda baskılanma ile insülin reseptörünün duyarsızlaşması (down-regülasyon) sonucu GLP-1 salgılanmasının azaldığı anlaşılmıştır [97,98]. Rask ve arkadaşlarının insülin direnci olan ancak obez olmayan erişkin erkeklerde yaptığı çalışmada, öğün sonrası GLP-1 salınımının azaldığı ve insülin direncinin GLP-1 ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir [99].

Tip 2 DM gelişiminin erken dönemlerinde insülin direnci ve hiperinsülinizm görülür. Obezlerde ve insülin direnci olanlarda GLP-1 sekresyonunun azalması diyabete gidişin erken bulgusu olabilir. Yapılan çalışmalarda, bozulmuş glukoz toleransında postprandiyal GLP-1 düzeylerinin, normal glukoz toleransı olan bireylere göre düşük olduğu, Tip 2 DM aşamasında daha da düştüğü görülmüştür [100-102].

Tip 2 DM tedavisinde inkretin etkiyi arttırmak için üç farklı tedavi yöntemi gündeme gelmiştir. Bunlar GLP-1 salınımının aralıksız yapılması, GLP-1 stabil analoglarının veya GLP-1 reseptör agonistlerinin geliştirilmesi ve DPP-IV enziminin inhibe edilmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne hipertiroidi nedeniyle başvuran ve burada düzenli takibe alınan hastalar ile kontrol grubu olarak herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı bireyler alındı. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 11.04.2013, Sayı: B.30.2.AKD.0.20.05.06/130).

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya 12'şer kişiden oluşan 2 grup halinde hipertiroidili hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 24 kişi alındı ve bu gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca hipertiroidi grubundaki hastalarda tedavi ile ötiroid durum sağlandıktan sonra testler tekrarlanarak hipertiroidi ve ötiroidi durumlarındaki veriler karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri şunlardı:

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne hipertiroidi nedeniyle başvuran ve burada düzenli takibe alınan hastalar,
- 18 yaş üstü,
- Kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllüler.

Çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardı:

- 18 yaş altı olanlar,
- Gebeler,
- Diabetes mellitus hastalığı olanlar,
- GIS cerrahisi geçirmiş olanlar,
- Karaciğer fonksiyon testlerinde 2 kattan fazla artışı olanlar,
- Kreatinin düzeyi 1.5 mg/dl'den yüksek olanlar.

Çalışmaya alınan hipertiroidi hastalarının karbonhidrat ve glukoz metabolizmasını etkileyecek herhangi bir hastalığı mevcut değildi. Çalışmaya alınan hipertiroidi hastalarının etyolojik nedenleri ve bunların frekansları Tablo 3.1.'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya alınan hipertiroidili hastalarda etyolojik nedenler.

Etyoloji	Sayı (Yüzde)
Graves Hastalığı	8 (%66)
Toksik Multinodüler Guatr	1 (%8,3)
Toksik Nodül	1 (%8,3)
Subakut Tiroidit	1 (%8,3)
Sessiz Tiroidit	1 (%8,3)

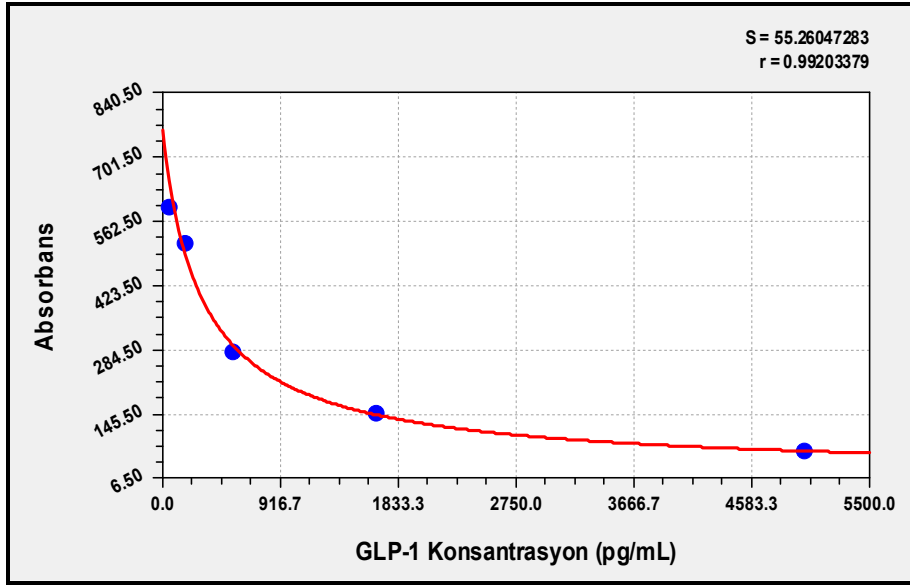
3.2. Laboratuar Ölçümleri

Değerlendirmeler, 12 saat açlığı takiben yapıldı. Hastaların onamları alındıktan sonra ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Antropometrik ölçümleri yapıldıktan sonra bazal laboratuar ölçümleri için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri antekübital vene yerleştirilen kanül aracılığı ile alındı. Bazal olarak glukoz, kreatinin, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, HbA1c, insülin, c-peptid çalışıldı. Daha sonra 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi yapıldı. 75 gr glukoz, 300 ml su ile karıştırıldı ve oluşan glukoz solüsyonu 5 dakika içinde içirildi. 0. - 30. - 60. - 90. ve 120. dakikalarda glukoz, insülin, c-peptid, GLP-1 (7-36) ve total GIP ölçümleri için venöz kan örnekleri alındı. GLP-1 ve GIP ölçümleri için kan örnekleri; DPP-IV inhibitörü içeren BD marka (BD™ P800) tüplere alındı ve +4°C'de 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi [103,104]. Daha sonra plazma örnekleri ayrılıp çalışıldıkları zamana kadar -80°C'de saklandı. GLP-1 ve GIP ölçümleri aşağıdaki şekilde yapıldı:

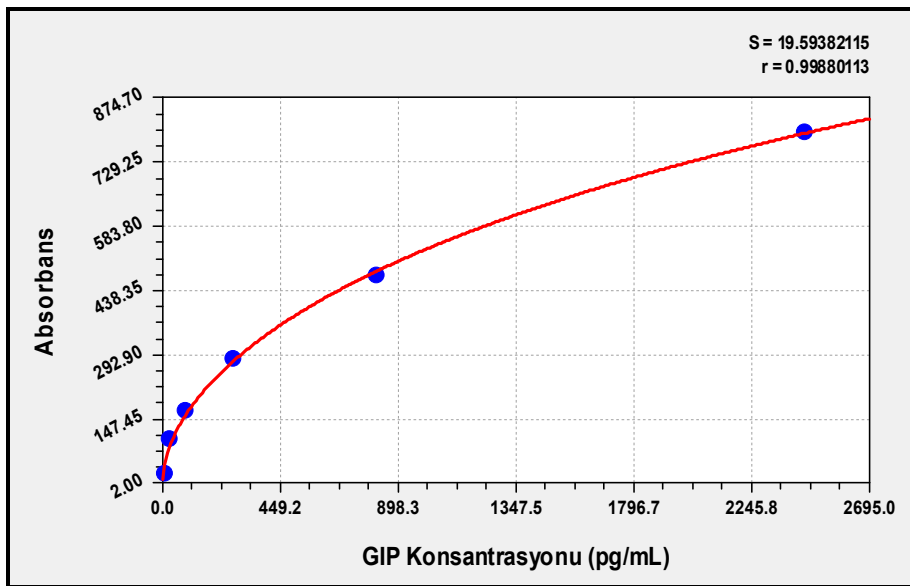
GLP-1 (Active) düzeyi ölçümü: Plazma örneklerinde Uscn Life Science marka kit (Uscn Life Science Inc/Cloud-Clone Corp, Richmond Avenue Suite H104, Houston, TX 77082, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Katalog No:CEA804Hu) intra-assay CV: <%10 inter-assay CV: %<12 idi. Minimum ölçümü yapılabilen GLP-1 düzeyi 0.5 pg/mL idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C'de saklandı. Şekil 3.1.'de GLP-1 ELISA standart grafiği

gösterilmiştir.

Total GIP düzeyi ölçümü: Plazma örneklerinde Usn Life Science marka kit (Usn Life Science Inc/Cloud-Clone Corp, Richmond Avenue Suite H104, Houston, TX 77082, USA) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Katalog No:CEA882Hu) intra-assay CV: <%10 inter-assay CV: %<12 idi. Minimum ölçümü yapılabilen GIP düzeyi 1.0 pg/mL idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklandı. Şekil 3.2’de GIP ELISA standart grafiği gösterilmiştir.



Şekil 3.1. GLP-1 ELISA standart grafiği.



Şekil 3.2. GIP ELISA standart grafiği.

Hastaların HOMA-IR (The Homeostasis Model Assessment-insulin resistance) skoru İnsülin ($\mu\text{U/ml}$) x Glukoz (mg/dl) / 405 formülü ile hesaplandı [105].

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS version 20.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı tek örneklem Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca ve minimum-maksimum şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Bağımsız grupların (hipertiroidi grubu-kontrol grubu) analizi için Mann-Whitney testi kullanılırken bağımlı grupların (hipertiroidi tedavi öncesi - ötiroidi sağlandıktan sonra) karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testinden yararlanıldı. Trapezoidal Rule ve NCSS programı kullanılarak eğri altındaki alanlar hesaplandı [106]. İstatistiksel analizler yapılırken sonuçlar %95 güven aralığında, p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hipertiroidi ve kontrol grupları arasında yaş, VKİ ve bel çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde fark saptanmadı. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan değerlendirmelerde tedavi sonrası ötiroidinin sağlanmasıyla VKİ ve bel çevresi artışı saptandı (sırası ile $p=0,015$ ve $p=0,016$). Çalışmaya alınan katılımcıların genel özellikleri Tablo 4.1. ve Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hipertiroidi ve kontrol grubunun genel özellikleri

	Hipertiroidi n=12	Kontrol n=12	P
Yaş	31 (25-67)	35,5 (28-61)	0,794
VKİ (kg/m ²)	24,88±6,56	25,42±4,5	0,419
Bel çevresi (cm)	84,5±14,87	84,08±11,75	0,977

**Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir.*

Tablo 4.2. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra genel özellikleri.

	Hipertiroidi tedavi öncesi n=12	Ötiroidi sağlandıktan sonra n=12	P
VKİ (kg/m ²)	24,88±6,56	25,79±6,29	0,015
Bel çevresi (cm)	84,5±14,87	87,25±15,72	0,016

**Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.*

OGTT sonucunda kontrol grubunda hiçbir hastada bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı ve DM saptanmazken, hipertiroidi grubunda 3 hastada bozulmuş açlık glukozu, 1 hastada bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Ötiroid sağlandıktan sonra bu 4 hastanın OGTT’si normal saptanırken, 1 hastada bozulmuş glukoz toleransı saptandı.

Hipertiroidi ve kontrol grupları arasında yapılan değerlendirmede; hipertiroidi grubunda bazal glukoz düzeyi daha yüksek bulundu ($p=0.032$). Hipertiroidi ve kontrol grubunun diğer glukoz, insülin ve c-peptid sonuçları

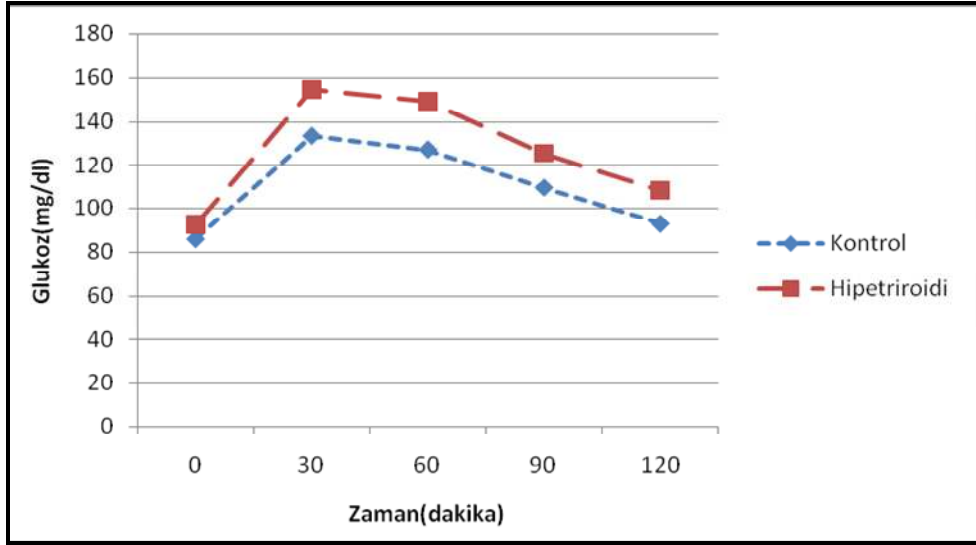
benzerdi. Hipertiroidi ve kontrol gruplarının glukoz düzeyleri Tablo 4.3’de, insülin düzeyleri Tablo 4.4’de, c-peptid düzeyleri Tablo 4.5’de verilmiştir. Hipertiroidi ve kontrol gruplarının glukozun zamansal değişimleri Figür 4.1’de, insülinin zamansal değişimi Figür 4.2’de, c-peptid’in zamansal değişimi Figür 4.3’de verilmiştir. Hipertiroidi ve kontrol grubunda HOMA-IR değerleri farklı değildi (sırasıyla $3,22 \pm 2,24$ ve $2,16 \pm 1,05$, $p=0,2$).

Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan karşılaştırmada; bazal glukoz düzeyleri azalmakla birlikte istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu ($p=0,05$). Bunun dışında hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan değerlendirmede glukoz, insülin, c-peptid düzeyleri benzer bulundu. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonraki glukoz düzeyleri Tablo 4.6’da, insülin düzeyleri Tablo 4.7’de, c-peptid düzeyleri Tablo 4.8’de verilmiştir. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonraki glukozun zamansal değişimi Figür 4.4’de, insülinin zamansal değişimi Figür 4.5’de, c-peptid’in zamansal değişimi Figür 4.6’da verilmiştir. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra hesaplanan HOMA-IR değerleri benzerdi (sırasıyla ortalanca $2,27$ ve $1,76$, $p=0,5$).

Tablo 4.3. Hipertiroidi ve kontrol grubunda glukoz düzeyleri (mg/dl).

	Hipertiroidi n=12	Kontrol n=12	P
Bazal	92,66±9,33	86±5,27	0,03
30. dakika	154,5±27	133,25±25	0,08
60. dakika	149,16±46,56	127±26,5	0,35
90. dakika	125,41±39,11	109,58±21,80	0,4
120. dakika	108,5±32,11	92,91±21	0,2

Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.

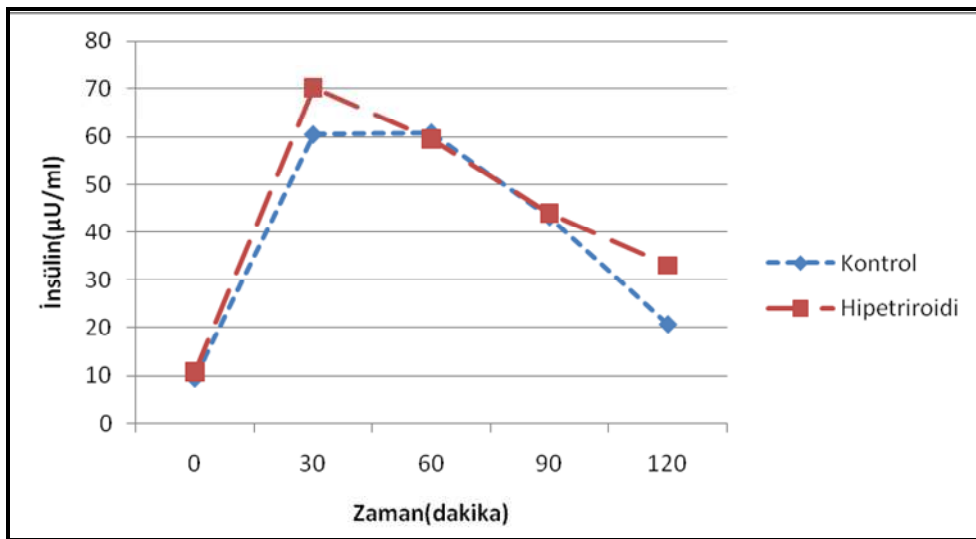


Figür 4.1. Hipertiroidi ve kontrol gruplarının glukoz düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.4. Hipertiroidi ve kontrol grubunda insülin düzeyleri (μ U/ml).

	Hipertiroidi n=12	Kontrol n=12	p
Bazal	10,86 (4,27-114,8)	9,52 (2,89-19,9)	0,35
30. dakika	70,27 (20,67-174,5)	60,36 (22,99-294,3)	0,9
60. dakika	59,64 (23,62-247,8)	60,73 (18,53-226,6)	1
90. dakika	44,07 (6,95-305,7)	43,21 (9,39-114)	0,62
120. dakika	33,14 (1,43-206)	20,7 (4,87-51,28)	0,22

* Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

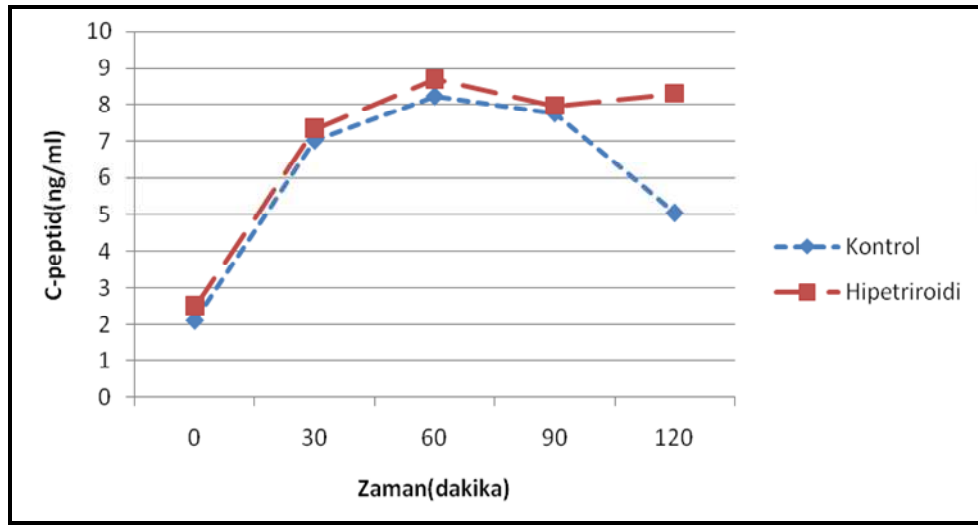


Figür 4.2. Hipertiroidi ve kontrol gruplarının insülin düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.5. Hipertiroidi ve kontrol grubunda c-peptid düzeyleri (ng/ml).

	Hipertiroidi n=12	Kontrol n=12	P
Bazal	2,93±1,22	2,27±0,83	0,09
30. dakika	7,34 (3,27-13,56)	7,01 (4,1-17,56)	0,66
60. dakika	9,39±3,6	9,28±4,28	0,74
90. dakika	9,22±4,9	8,28±3,14	0,84
120. dakika	8,31 (1,79-479)	5,05 (3,31-12,36)	0,23

**Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.*

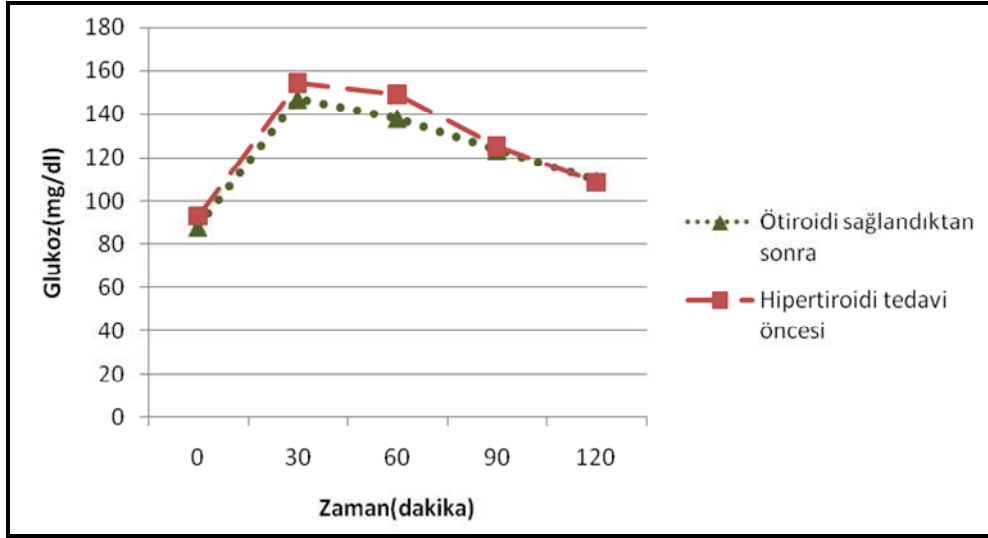


Figür 4.3. Hipertiroidi ve kontrol gruplarının c-peptid düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.6. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra glukoz düzeyleri (mg/dl).

	Hipertiroidi tedavi öncesi n=12	Ötiroidi sağlandıktan sonra n=12	P
Bazal	92,66±9,33	87,83±7,81	0,05
30. dakika	154,5±27	147,25±33	0,2
60. dakika	149,16±46,56	138,33±46,62	0,36
90. dakika	125,41±39,11	123,83±32,36	0,87
120. dakika	108,5±32,11	109,33±19,66	0,72

**Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.*

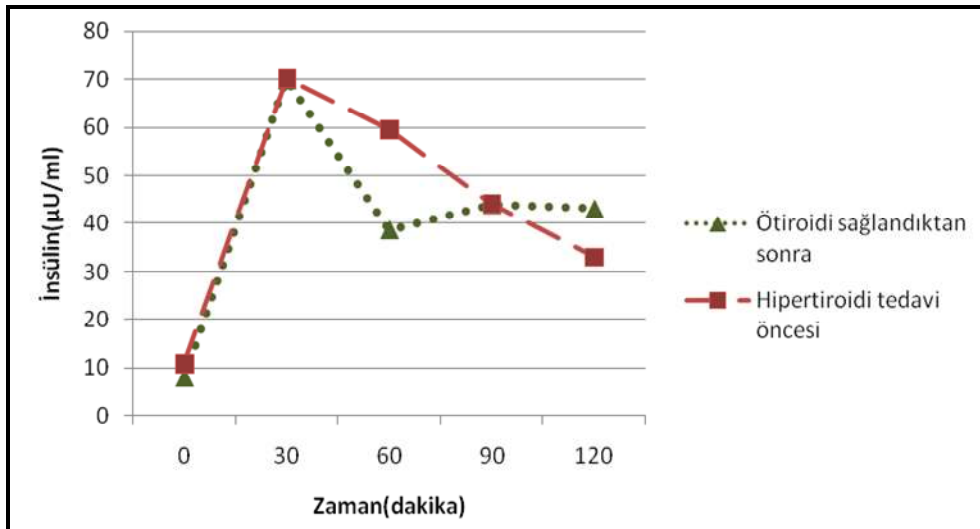


Figür 4.4. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra glukoz düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.7. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra insülin düzeyleri (μ U/ml).

	Hipertiroidi tedavi öncesi n=12	Ötiroidi sağlandıktan sonra n=12	P
Bazal	10,86 (4,27-114,8)	8,03 (5,25-33,12)	0,75
30. dakika	79,05 $\pm$ 51,33	83,66 $\pm$ 50,10	0,75
60. dakika	59,64 (23,62-247,8)	38,69 (22,78-239,1)	0,3
90. dakika	44,07 (6,95-305,7)	43,9 (12,69-255,3)	0,87
120. dakika	33,14 (1,43-206)	43,03 (11,31-213,4)	0,13

*Normal dağılan veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

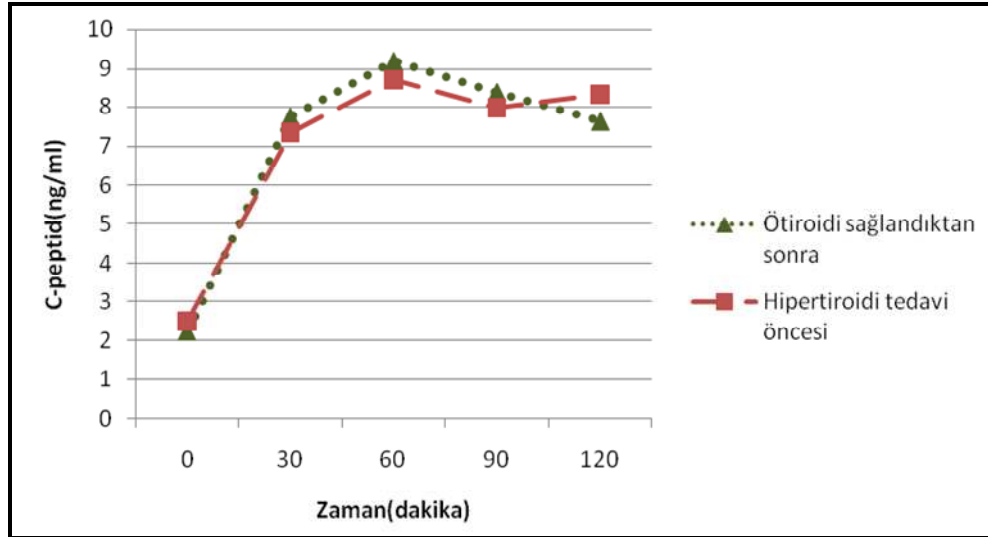


Figür 4.5. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra insülin düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.8. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra c-peptid düzeyleri (ng/ml).

	Hipertiroidi tedavi öncesi n=12	Ötiroidi sağlandıktan sonra n=12	P
Bazal	2,50 (1,29-5,62)	2,22 (1,56-4,35)	0,11
30. dakika	7,9±2,89	7,76±2,88	0,53
60. dakika	8,7 (4,82-16,86)	9,2 (4,86-14,91)	0,87
90. dakika	9,22±4,9	9,42±4,62	0,85
120. dakika	8,31 (1,79-479)	7,64 (3,25-17,88)	0,69

*Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler ortanca (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir.



Figür 4.6. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra c-peptid düzeylerinin zamansal değişimi.

Hem hipertiroidi, hem de kontrol gruplarında OGTT sonrasında GLP-1 düzeyleri arttı. Ancak her iki grup arasında bazal, 30, 60, 90, 120. dakikalardaki GLP-1 düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda ve hipertiroidi grubunda pik GLP-1 düzeyine 60. dakikada ulaşıldı. Hipertiroidi ve kontrol grubundaki GLP-1 düzeyleri Tablo 4.9'da, GLP-1'in zamansal değişimi Figür 4.7'de verilmiştir.

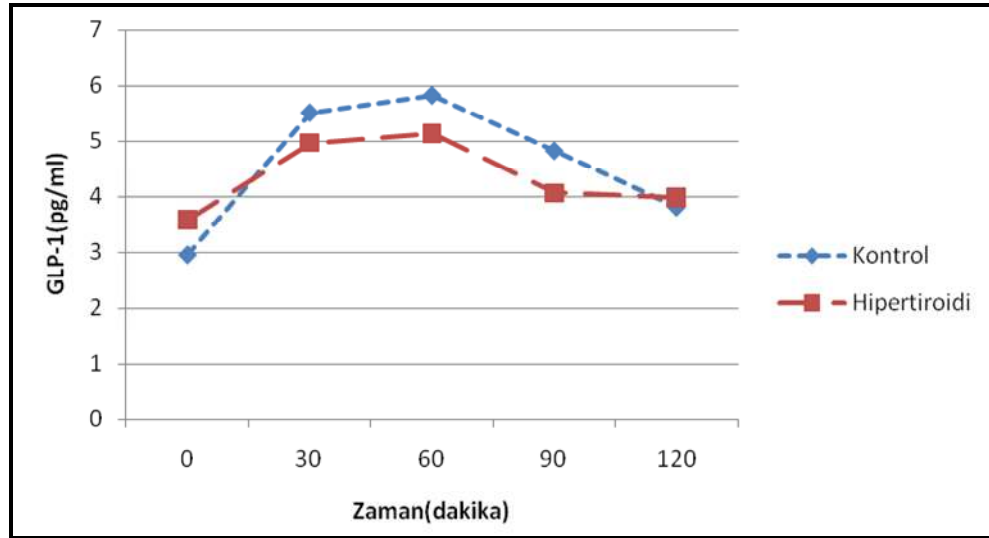
Hem hipertiroidi, hem de kontrol gruplarında OGTT sonrasında GIP düzeyleri arttı. Ancak her iki grup arasında bazal, 30, 60, 90, 120. dakikalardaki GIP düzeyleri benzer bulundu. Hipertiroidi ve kontrol grubunda pik GIP düzeyleri 90. dakikada saptanmıştır. Hipertiroidi ve kontrol grubundaki GIP düzeyleri Tablo 4.10'da, GIP'in zamansal değişimi Figür 4.8'de verilmiştir.

Hipertiroidi ve kontrol grubunun inkretin düzeylerinin eğri altındaki alanları (EAA) karşılaştırıldığında, GLP-1 ve GIP için hesaplanan EAA'da hipertiroidi ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.11.)

Tablo 4.9. Hipertiroidi ve kontrol grubunda GLP-1 düzeyleri (pg/ml).

	Hipertiroidi n=12	Kontrol n=12	P
Bazal	3,58±2,19	2,96±1,21	0,44
30. dakika	4,97±2,71	5,51±1,8	0,36
60. dakika	5,14±1,7	5,82±1,36	0,49
90. dakika	4,06±1,95	4,82±1,55	0,26
120. dakika	3,98±1,81	3,81±1,62	0,92

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.

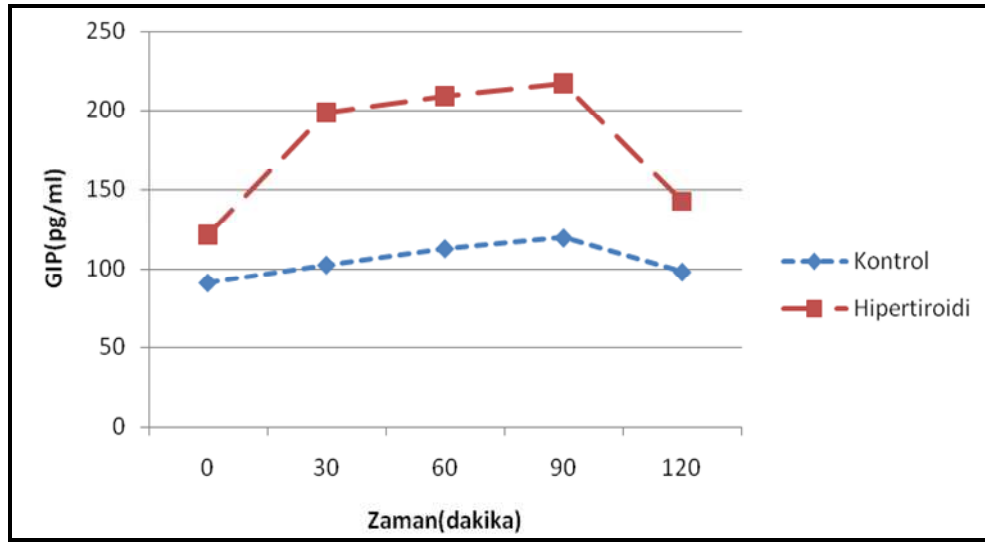


Figür 4.7. Hipertiroidi ve kontrol gruplarının GLP-1 düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.10. Hipertiroidi ve kontrol grubunda GIP düzeyleri (pg/ml).

	Hipertiroidi n=12	Kontrol n=12	P
Bazal	121,41 (46,87-227,22)	91 (40-505,76)	0,89
30. dakika	198,42 (55,37-397,81)	102,51 (59,95-551,08)	0,48
60. dakika	208,64 (38,33-342,96)	112,91 (56,77-716,68)	0,40
90. dakika	216,81 (25,05-428,76)	119,72 (37,49-671,73)	0,26
120. dakika	142,69 (28,84-493,37)	97,98 (9,16-671,73)	0,95

* Veriler median (minimum- maksimum) olarak gösterilmiştir.



Figür 4.8. Hipertiroidi ve kontrol grupların GIP düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.11. Hipertiroidi ve kontrol grubunda inkretin düzeylerinin EAA'ları.

	Kontrol	Hipertiroidi	P
EAA GLP-1 (0-120 dk)	9,68±3,3	8,95±2,95	0,773
EAA GIP (0-120 dk)	410,55±139,62	411,93±141,38	0,564

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.

Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan GLP-1 ölçümleri değişmemiştir. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi en yüksek GLP-1 düzeyi 60. dakikada saptanmış ancak bu grupta ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan değerlendirmede pik GLP-1 düzeyine 30. dakikada ulaşılmıştır. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra saptanan GLP-1 değerleri Tablo 4.12.'de, GLP-1'in zamansal değişimi Figür 4.9'da gösterilmiştir.

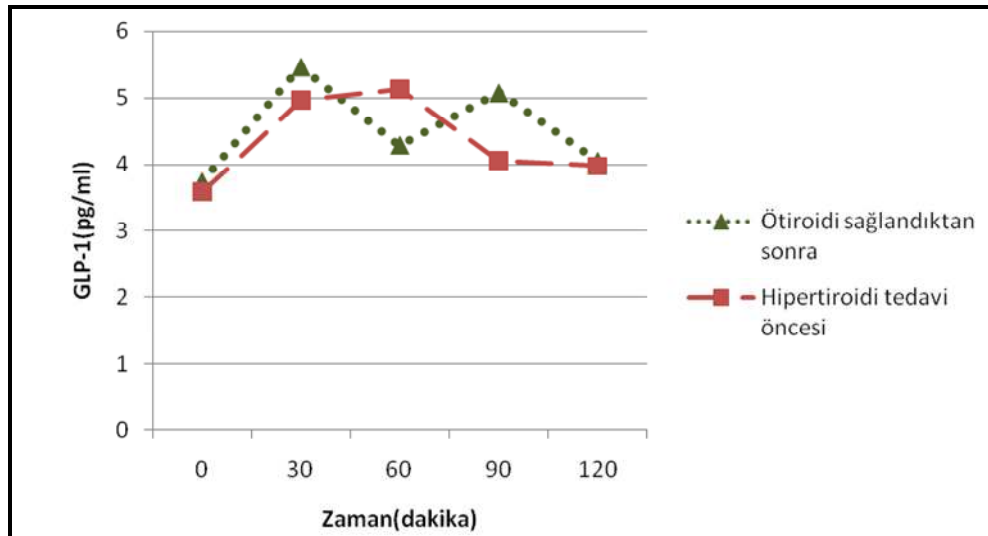
Hipertiroidi grubunda tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra GIP değerleri değişmemiştir. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi pik GIP değerlerine 90. dakikada ulaşılırken, tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra pik GIP değerlerine 30. dakika ulaşılmıştır. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra saptanan GIP değerleri Tablo 4.13’de, GIP’in zamansal değişimi Figür 4.10’da gösterilmiştir.

Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra inkretin düzeylerinin EAA’ları karşılaştırıldığında; ötiroidi sağlandıktan sonra GLP-1 ve GIP için hesaplanan EAA’ların değişmediği saptandı (Tablo 4.14.)

Tablo 4.12. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra GLP-1 düzeyleri (pg/ml).

	Hipertiroidi tedavi öncesi N=12	Ötiroidi sağlandıktan sonra N=12	P
Bazal	3,58±2,19	3,74±1,63	0,61
30. dakika	4,97±2,71	5,47±2,28	1
60. dakika	5,14±1,7	4,29±1,5	0,06
90. dakika	4,06±1,95	5,08±1,41	0,91
120. dakika	3,98±1,81	4,05±1,74	0,24

*Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir.

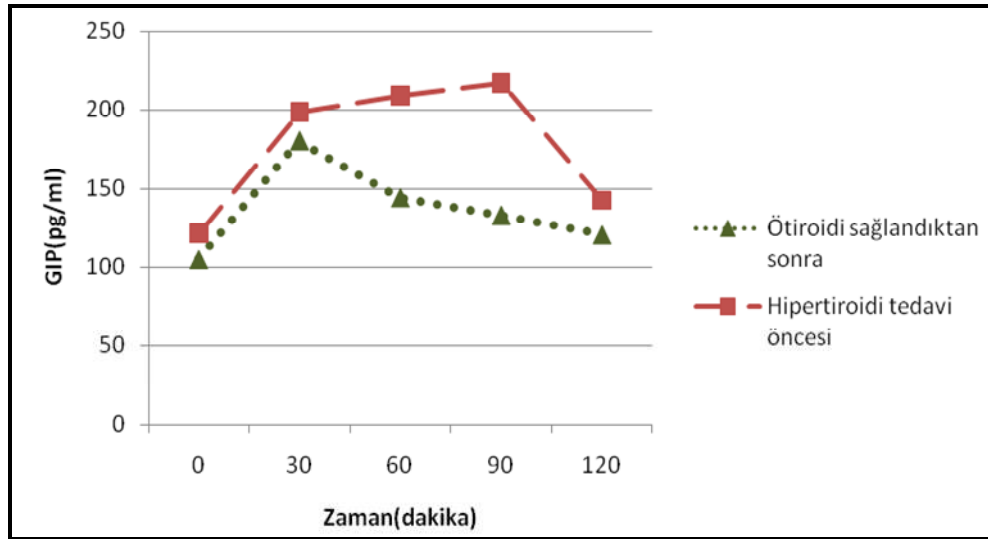


Figür 4.9. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra GLP-1 düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.13. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra GIP düzeyleri (pg/ml).

	Hipertiroidi tedavi öncesi n=12	Ötiroidi sağlandıktan sonra n=12	P
Bazal	121,41 (46,87-227,22)	105 (88,32-420)	0,4
30. dakika	198,42 (55,37-397,81)	161,17 (113,68-587,68)	0,5
60. dakika	208,64 (38,33-342,96)	144,2 (100,6-228,1)	0,2
90. dakika	216,81 (25,05-428,76)	133,13 (91,08-533,16)	0,6
120. dakika	142,69 (28,84-493,37)	120,7 (90,3-186,4)	0,3

*Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler median (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.



Figür 4.10. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra GIP düzeylerinin zamansal değişimi.

Tablo 4.14. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra inkretin düzeylerinin EAA'ları.

	Hipertiroidi Tedavi öncesi n=12	Ötiroidi sağlandıktan sonra n=12	P
EAA GLP-1 (0-120 dk)	8,95±2,95	9,32±3,03	0,068
EAA GIP (0-120 dk)	411,93±141,38	423,94±140,12	0,715

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının glukoz homeostazisi üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nedenle tiroid hormonlarının eksikliği ve fazlalığı karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe neden olabilmektedir. Klinik hipertiroidizme sıklıkla anormal glukoz toleransı eşlik etmektedir. Bu durum; gastrointestinal kanaldan artmış glukoz absorpsiyonu, artmış hepatik glukoz çıkışı ve artmış açlık/postprandiyal insülin-proinsülin düzeyleri gibi multifaktoriyel nedenlerle açıklanmaktadır [4]. Hipertiroidide hepatik insülin sensitivitesi azalmış, glukoneogenez ve glukojenolizis sonucu glukoz üretimi artmıştır [22,107]. Ayrıca tiroid hormonlarının insülin sekresyonunu düzenlediği ve diyabet riskinin tiroid hormon düzeyi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [108,109].

Tiroid hormonlarının glukoz düzeyleri ve insülin sekresyonuna etkileri olabileceği düşüncesiyle bu çalışmamızda hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra OGTT yaparak glukoz ve insülin sekresyonunu değerlendirdik. Endojen glukoz üretiminin artmasıyla ya da glukoz emiliminin artmasıyla hipertiroidili hastalarda bazal ya da glukoz verildikten sonra glukoz düzeyleri artabilmektedir. Ayrıca literatürde hipertiroidili hastalarda bazal ve glukoz ile uyarılmış insülin sekresyonu ile ilgili çalışmalar çelişkili olup, insülin sekresyonunun etkilenmediği, köreldiği ya da arttığını belirten çalışmalar vardır. Bazal ve glukoz yüklemesi sonrası değerlendirilen glukoz, insülin ve c-peptid düzeylerinden sadece bazal glukoz düzeylerinin hipertiroidi grubunda daha yüksek bulduk. Ayrıca bizim çalışmamızda hipertiroidili hastaların ötiroidik hale gelmesiyle bazal glukozdaki yükselme düzelmiştir. Literatürdeki sonuçların uyumsuzluğunun nedeni çalışmalarda kullanılan yöntemler, hipertiroidinin sebebi-derecesi, hasta popülasyonun farklı olmasına bağlı olabilir.

İnkretin etki, sağlıklı insanlarda oral glukoz alımından sonra ortaya çıkan insülin yanıtının %50-70'inden sorumludur [54]. İnkretin etkinin azalması hiperglisemiye neden olmaktadır. GLP-1, insülin sekresyonunu arttırmasının yanında, gastrik boşalmayı geciktirmesi ve tokluk hissi yaratması sayesinde, glukozun kana karışımını yavaşlatır [13]. Hipertiroidide değişen glukoz metabolizması ve hiperglisemi fizyopatolojisinde inkretin düzeyindeki olumsuz

etkiler rol oynayabilir.

Literatürde hipertiroidi ve inkretin sistem ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmakta ve bu çalışmaların bazı metodolojik kısıtlamaları vardır. Graves hastalarında inkretin yanıtını değerlendiren bir çalışmada sadece GIP düzeyleri araştırılmış, GLP-1 düzeyi incelenmemiş ve hastalar ötiroid durumlarıyla karşılaştırılmayıp sadece kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır [110]. 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise hipertiroidili çocuklarda açlık GLP-1 düzeyi değerlendirilmiştir, ancak oral glukoz yüküne GLP-1 yanıtı değerlendirilmemiştir [111]. Bizim çalışmamızda hipertiroidili hastalarda hem bazal hem de oral glukoz tolerans testine GLP-1 ve GIP yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışmamız hipertiroidili hastalarda GLP-1 ve GIP düzeyini değerlendiren ve sonuçları hastaların ötiroid durumu ve kontrol grubuyla karşılaştıran ilk çalışmadır.

Bazal GLP-1 düzeyleri değerlendirildiğinde hipertiroidi ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı. Jian-Ping Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı alan hiç tedavi almamış hipertiroidili çocuklarda açlık GLP-1 düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir [111]. Bizim çalışmamızda beklendiği gibi hem hipertiroidi hem de kontrol gruplarında OGTT sonrasında GLP-1 düzeyleri arttı. Ancak hipertiroidi grubunda bazal GLP-1 düzeyi ve oral glukoz yüküne zamansal olarak GLP-1 yanıtı kontrol grubundan farklı değildi. İstatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmasa da hipertiroidi grubunda GLP-1 için hesaplanan EAA kontrol grubundan daha düşük bulundu. Bu durum bize hipertiroidide bazal ve glukoz ile uyarılmış GLP-1 düzeylerinin hipertiroidili hastalarda farklı derecelerde değişebileceğini göstermektedir. Buradan yola çıkarak hipertiroidide gelişen hiperglisemi etyolojisindeki patofizyolojik mekanizmalardan birisinin de farklı derecelerde azalmış GLP-1 düzeyleri olabileceği ileri sürülebilir. Çalışmalarda saptanan sonuçlar arasındaki farklılıklar seçilen hasta popülasyonuna, yaşa, cinse, hipertiroidinin derecesine, barsak boşalma zamanının değişmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda hipertiroidi grubunda tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra bazal ve glukoz ile uyarılmış GLP-1 düzeyleri ve GLP-1 için hesaplanan EAA değerlerinde de istatistiksel anlamlı olmasa da artış görülmüştür. Bu sonuçlara

bakılarak glukoza GLP- 1 yanıtının ötiroidi sağlandıktan hemen sonra değil belki zamanla düzelebileceği ileri sürülebilir.

Kwame Osei ve arkadaşlarının 1985 yılında yaptığı bir çalışmada hipertirodili hastalarda OGTT ile immünoreaktif GIP yanıtı değerlendirilmiştir. 12 kişilik hasta ve 10 kişilik kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bu çalışmada hipertirodili hasta grubunda bazal GIP düzeyleri kontrol grubuyla aynı olmakla birlikte oral glukoz yüklemesine GIP yanıtının istatistiksel olarak olmasa da kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır [110]. Bizim çalışmamızda beklendiği üzere hem hipertirodi, hem de kontrol gruplarında OGTT sonrasında GIP düzeyleri arttı. Ancak bizim çalışmamızda da Kwame Osei ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamış olsa da hipertirodili hastalarda bazal ve glukoz ile uyarılmış GIP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Bu durum bize hipertirodili hastalarda GIP sekresyonunun bir miktar artmış olduğunu göstermektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda hipertirodili hastaların tedaviyle ötiroidik hale getirilmesiyle bazal ve glukoz ile uyarılmış GIP yanıtlarında istatistiksel anlamlı boyutlarda olmasa da düzelme görülmüştür. Bu verilerde istatistiksel düzeyde anlamlılık saptayamamamızın nedeni hasta sayısının az olması olabileceği için daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalar bu konuda katkı sağlayabilecektir.

Literatürde glukoz yüklemesine pik GIP yanıtının 30-90. dakikalar arasında olabileceği belirtilmektedir. Kwame Osei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubunda pik GIP yanıtına 90. dakikada ulaşılırken hipertirodi grubunda pik GIP yanıtına 30. dakikada ulaşılmıştır [107]. Bizim çalışmamızda hem kontrol hem de hipertirodili hastalarda pik GIP yanıtına 90. dakikada ulaşıldı.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı özellikleri mevcuttur. Bilindiği gibi hipertirodili hastalarda barsak transit zamanı hızlanmıştır [112]. Barsak transit zamanının hızlanması GIP ve GLP-1 gibi intestinal hormonların salınımını etkilemektedir [113]. Ancak intestinal transit zamanının hipertirodi dışında birçok faktörden etkilendiği bilinmektedir ve bu yüzden çalışmamıza alınan hastalarda bu durumu standardize etmek mümkün olmamıştır. Çalışmamızın bir diğer eksikliği ise çalışmaya alınan hasta sayısının kısıtlı olmasıdır. Bu yüzden çalışma sonuçlarını genel popülasyona uyarlamak zor olacaktır. Ancak tüm bu

kısıtlılıklara rağmen çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olduğu için önemlidir ve bu konuda yapılacak çalışmalar için yol göstericidir. Hipertiroidili hastalarda gelişmesi muhtemel olan glukoz metabolizması ve insülin sekresyonu ile ilgili değişimlerin inkretin hormonlarla ilişkisini araştıran daha geniş ve homojen hasta gruplarını içeren çalışmaların yapılmasıyla bu konu açıklığa kavuşacaktır.

6. SONUÇLAR

- 1- Hipertiroidi grubunda ötiroidi sağlandıktan sonra VKİ ve bel çevresi artmıştı.
- 2- Hipertiroidi grubunda bazal glukoz düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. Ancak ölçülen diğer glukoz, insülin, c-peptid düzeyleri hipertiroidi ve kontrol grubunda benzer bulundu.
- 3- Hipertiroidi grubunda tedaviyle ötiroidinin sağlanmasıyla bazal glukoz düzeyinde azalma saptanırken ölçülen diğer glukoz, insülin ve c-peptid düzeyleri değişmemişti.
- 4- Hipertiroidi ve kontrol grubunda bazal GLP-1 düzeyi ve oral glukoz yüküne zamansal olarak GLP-1 yanıtı benzerdi. Hipertiroidi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında GLP-1 için hesaplanan EAA'lar benzer bulundu. Hipertiroidi ve kontrol grubunda pik GLP-1 düzeyine 60. dakikada ulaşıldı.
- 5- Hipertiroidi ve kontrol grubunda bazal GIP düzeyi ve oral glukoz yüküne zamansal olarak GIP yanıtı benzerdi. Her iki grupta GIP için hesaplanan EAA'lar benzer bulundu. Hipertiroidi ve kontrol grubunda pik GIP düzeyine 90. dakikada ulaşıldı.
- 6- Hipertiroidi grubunda tedaviyle ötiroidinin sağlanmasıyla bazal ve glukoz yüküne GLP-1 yanıtı ve GLP-1 için hesaplanan EAA'ları değişmemiştir. Ancak pik GLP-1 düzeyine 30. dakikada ulaşılmıştır.
- 7- Hipertiroidi grubunda tedaviyle ötiroidinin sağlanmasıyla bazal ve glukoz yüküne GIP yanıtı ve GIP için hesaplanan EAA değişmemiştir. Ayrıca ötiroidi sağlandıktan sonra pik GIP düzeyine 30. dakikada ulaşılmıştır.

7. ÖZET

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI GLP-1 VE GIP DÜZEYİNİN DEĞİŞİMİNİN İNCELENMESİ

Oral olarak verilen glukozun aynı miktardaki kan glukoz yükselmesine neden olacak kadar intravenöz glukozla göre daha belirgin insülin yanıtı oluşturması inkretin etkisi olarak bilinir. Inkretin etkinin eksikliği, rölatif insülin eksikliği ve hiperglisemiye neden olmaktadır. Inkretin etkiden sorumlu başlıca hormonlar; GIP ve GLP-1'dir. Tiroid hormonları (T4 ve T3) barsaklardan glukoz emilimini hızlandırmakta, glikojen depolarından glukoz salınımını artırmakta ve insülinin hepatik yıkımını etkilemektedirler. Hipertiroidili hastalarda gelişen glukoz intoleransı ve hiperglisemi inkretin düzeyindeki olumsuz etkilere bağlı olabilir hipotezinden yola çıkarak, çalışmamızda hipertiroidili hastalarda inkretin düzeylerini ve hipertiroidi tedavisi ile inkretin düzeylerinin değişimini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 12'şer kişiden oluşan 2 grup halinde hipertiroidili hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 24 kişi alındı ve bu gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca hipertiroidi grubundaki hastalarda tedavi ile ötiroid durum sağlandıktan sonra testler tekrarlanarak hipertiroidi ve ötiroidi durumlarındaki veriler karşılaştırıldı. Hastalara 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi yapıldı. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda GLP-1 ve GIP ölçümleri yapıldı.

Hipertiroidi ve kontrol gruplarında oral glukoz yüküne zamansal GLP-1 ve GIP yanıtlarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da pik GLP-1 düzeyine 60. dakikada ulaşılrken, pik GIP düzeyine 90. dakikada ulaşıldı. Hipertiroidi ve kontrol grubunun inkretin düzeylerinin eğri altındaki alanları (EAA) karşılaştırıldığında, GLP-1 ve GIP için hesaplanan EAA'da hipertiroidi ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan GLP-1 ve GIP ölçümlerine değişme saptanmadı. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi en yüksek GLP-1 düzeyi 60. dakikada saptandı ancak bu grupta ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan değerlendirmede pik GLP-1 düzeyine 30. dakikada ulaşıldı. Hipertiroidi

grubunda tedavi öncesi pik GIP değerlerine 90. dakikada ulaşılırken, tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra pik GIP değerlerine 30. dakika ulaşıldı. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesi ve ötiroidi sağlandıktan sonra inkretin düzeylerinin EAA'ları karşılaştırıldığında; ötiroidi sağlandıktan sonra GLP-1 ve GIP için hesaplanan EAA'ların değişmediği saptandı.

Bu bulgular bize hipertiroidili hastalarda oral glukoz yüküne inkretin yanıtının korunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bilindiği gibi hipertiroidide barsak transit zamanı hızlanmıştır ve bu durum GLP-1 ve GIP salınımını etkilemektedir. Çalışmamıza alınan hastalarda bu durumu standardize etmek mümkün olmamıştır. Ayrıca çalışmamıza alınan hasta sayısının kısıtlı olmasından dolayı sonuçları genel popülasyona uyarlamak zor olacaktır. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olduğu için daha geniş ve homojen hasta gruplarını içeren çalışmaların yapılması için yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, inkretin, GLP-1, GIP.

8. ABSTRACT

INVESTIGATION OF GLP1 AND GIP LEVELS CHANGE IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM BEFORE AND AFTER TREATMENT

The phenomenon that orally administered glucose results in a more prominent insulin response than the equivalent amount of intravenous glucose stimulating the same level of increase in blood glucose is called the incretin effect. Lack of incretin effect causes relative insulin deficiency and hyperglycemia. The main hormones responsible for the incretin effect are GIP and GLP1. Thyroid hormones (T4 and T3) accelerate the absorption of glucose from the intestine, increase the release of glucose from glycogen stores and affect the hepatic demolition of insulin. Development of glucose intolerance and hyperglycemia in patients with hyperthyroidism may be due to the negative effects of incretin levels. Starting from that point, we aimed to assess incretin levels and incretin levels change with hyperthyroidism treatment in patients with hyperthyroidism.

24 persons were enrolled in the study. 12 of them were hyperthyroidism group and the other 12 were healthy control group and they were compared. Besides, tests were repeated after providing euthyroidism in patients with hyperthyroidism and these results were also compared. Oral glucose tolerance test was performed in patients with 75 g glucose. GLP1 and GIP levels were measured at 0, 30, 60, 90, and 120 minute.

There was no statistically significant difference between groups in terms of temporal GLP1 and GIP response for oral glucose load. Peak GLP1 level was reached at 60 minutes and GIP was at 90 minutes in both groups. Areas under the curve (AUC) of incretin levels of hyperthyroidism and control groups were compared and statistically significant difference was not seen between groups in terms of AUCs of GLP1 and GIP. GLP1 and GIP measurements did not change before and after the treatment in the hyperthyroidism group. Peak GLP1 level was reached at 60 minutes in hyperthyroidism group before the treatment but it was reached at 30 minutes after providing euthyroidism. Peak GIP level was reached at 90 minutes in hyperthyroidism group before the treatment but it was reached at

60 minutes after providing euthyroidism. AUCs of incretin levels before and after providing euthyroidism were compared and it was seen that AUCs of GLP1 and GIP did not change after providing euthyroidism.

These findings suggest that incretin response for oral glucose load in patients with hyperthyroidism might be preserved. However, as it is known, intestinal transit time is accelerated in hyperthyroidism and this affects the release of GLP1 and GIP. In our study, it was not possible to standardize these conditions in patients. Furthermore, it will be difficult to adapt the results to the general population because of the limited number of patients in our study. Our study will be a guide for studies involving larger and more homogeneous groups of patients, because it is the first study done on this subject.

Key words: Hyperthyroidism, incretin, GLP1, GIP.

9. KAYNAKLAR

1. Emerk K, Onat T. Temel Biyokimya. 2. ed; İzmir 1997.
2. Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-book. 12. ed, Elsevier Health Sciences 2010; 944-54.
3. Tauveron I. Metabolic adaptation in hyperthyroidism. Implication of insulin. *Diabete Metab* 1992; 18(1 Pt 2): 131-6.
4. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2: 225-39.
5. Ranganath LR. Incretins: pathophysiological and therapeutic implications of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Clin Pathol* 2008; 61(4): 401-9.
6. Ranganath LR. The entero-insular axis: implications for human metabolism. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(1): 43-56.
7. Franek E. The role of glucagon-like peptide 1 in glucose homeostasis and in other aspects of human physiology. *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119(11): 743-51.
8. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3(3): 153-65.
9. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 2009; 124(1): 113-38.
10. Fehmann HC, Goke R, Goke B. Cell and molecular biology of the incretin hormones glucagon-like peptide-I and glucose-dependent insulin releasing polypeptide. *Endocr Rev* 1995; 16(3): 390-410.
11. Scrocchi LA. Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2(11): 1254-8.
12. Edwards CM. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999; 48(1): 86-93.
13. Perfetti R, Merkel P. Glucagon-like peptide-1: a major regulator of pancreatic beta-cell function. *Eur J Endocrinol* 2000; 143(6): 717-25.
14. Greenspan FS, Gardner DG. Basic & Clinical Endocrinology: Lange Medical Books / McGraw-Hill 2004; 188-244.
15. Cotran RS. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6. ed Saunders 1999; 1130.
16. Degroot LJ, Jameson LJ. Endocrinology. 4th ed. Saunders 2001; 2: 1268 -399.

17. Altun BU. Endokrinolojide temel ve klinik bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2011; 39-60.
18. Özata M. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi 2011; 115-44.
19. Kayaalp O. Tıbbi farmakoloji. Hacettepe-Taş Yayınları 1996; 2626-63.
20. Ganong WF. Review of Medical Physiology. McGraw-Hill Professional Publishing 2005; 344-61.
21. İliçin G. İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi 2003; 2167-224.
22. Sestoft L. Influence of thyroid state on the effects of glycerol on gluconeogenesis and energy metabolism in perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1977; 499(1): 119-30.
23. Feng X. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol* 2000; 14(7): 947-55.
24. Weinstein SP. Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system. *Endocrinology* 1994; 135(2): 649-54.
25. Brenta G. Diabetes and Thyroid Disorders. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 2010; 10: 172-7.
26. Cnop M. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46(4): 459-69.
27. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32(2): 277-92.
28. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011; 99: 39-51.
29. Uğur B. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2011; 39-99.
30. Nordsyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148(3): 626-31.
31. Trzepacz PT. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989; 87(5): 558-61.
32. Krassas GE. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(5): 641-4.
33. Kidd GS, Glass AR, Vigersky RA. The hypothalamic-pituitary-testicular axis in thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48(5): 798-802.

34. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 94-8.
35. Ayres J. Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16(1): 65-71.
36. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2594-605.
37. Kasper DL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, Medical Pub. Division 2005; 2104-127.
38. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 726-38.
39. Fatourechi V, Pajouhi M, Fransway AF. Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(1): 1-7.
40. Russo D. Thyrotropin receptor gene alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4): 1548-51.
41. Tonacchera M. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 492-8.
42. Standards of medical care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(1): 11-66.
43. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36(1): 67-74.
44. Goldstein BJ, Müller-Wieland D. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Textbook of Type 2 Diabetes*, Taylor & Francis 2003; 33-9.
45. Satman I. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-6.
46. Satman I. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2): 169-80.
47. Haffner SM. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 1995; 44(12): 1386-91.
48. Tabak AG. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373(9682): 2215-21.
49. Pickup JC, Williams G. *Textbook of diabetes*. Blackwell Scientific Publications 2003; 22: 22.1 - 22.19.
50. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-79.

51. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-53.
52. Holman RR. Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40 Suppl: 21-5.
53. Donath MY, Halban PA. Decreased beta-cell mass in diabetes: significance, mechanisms and therapeutic implications. *Diabetologia* 2004; 47(3): 581-9.
54. Nauck MA. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(2): 492-8.
55. Nauck M. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29(1): 46-52.
56. Holst JJ. Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. The Claude Bernard Lecture, 2005. *Diabetologia* 2006; 49(2): 253-60.
57. Zander M. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359(9309): 824-30.
58. Nyberg J. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci* 2005; 25(7): 1816-25.
59. Usdin TB. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology* 1993; 133(6): 2861-70.
60. Buhren BA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and its receptor (GIPR): cellular localization, lesion-affected expression, and impaired regenerative axonal growth. *J Neurosci Res* 2009; 87(8): 1858-70.
61. Yip RG. Functional GIP receptors are present on adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139(9): 4004-7.
62. Eissele R. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *Eur J Clin Invest* 1992; 22(4): 283-91.
63. Kim W, Egan JM. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev* 2008; 60(4): 470-512.
64. Orskov C. Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 1986; 119(4): 1467-75.

65. Hansen L. Glucagon-like peptide-1-(7-36)amide is transformed to glucagon-like peptide-1-(9-36) amide by dipeptidyl peptidase IV in the capillaries supplying the L cells of the porcine intestine. *Endocrinology* 1999; 140(11): 5356-63.
66. Hayes MR, De Jonghe BC, Kanoski SE. Role of the glucagon-like-peptide-1 receptor in the control of energy balance. *Physiol Behav* 2010; 100(5): 503-10.
67. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Eur J Intern Med* 2009; 20 Suppl 2: 303-8.
68. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47(3): 357-66.
69. Ahren B. What mediates the benefits associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibition? *Diabetologia* 2005; 48(4): 605-7.
70. Lu M. Stimulation of insulin secretion and insulin gene expression by gastric inhibitory polypeptide. *Trans Assoc Am Physicians* 1993; 106: 42-53.
71. Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992; 130(1): 159-66.
72. Buteau J. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* 1999; 42(7): 856-64.
73. Egan JM. GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19(2): 115-23.
74. Xu G. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48(12): 2270-6.
75. Stoffers DA. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49(5): 741-8.
76. Zhou J. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes* 1999; 48(12): 2358-66.
77. Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinology* 2001; 142(2): 521-7.
78. Trumper A, Trumper K, Horsch D. Mechanisms of mitogenic and anti-apoptotic signaling by glucose-dependent insulinotropic polypeptide in beta (INS-1)-cells. *J Endocrinol* 2002; 174(2): 233-46.

79. Meier JJ. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. *Eur J Pharmacol* 2002; 440(2-3): 269-79.
80. Imeryuz N. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997; 273(4 Pt 1): 920-7.
81. Ruiz-Grande C. Lipolytic action of glucagon-like peptides in isolated rat adipocytes. *Peptides* 1992; 13(1): 13-6.
82. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1137-43.
83. Isbil-Buyukcokun N, Gulec G. Effects of intracerebroventricularly injected glucagon-like peptide-1 on cardiovascular parameters; role of central cholinergic system and vasopressin. *Regul Pept* 2004; 118(1-2): 33-8.
84. Bose AK. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54(1): 146-51.
85. Schick RR. Peptides that regulate food intake: glucagon-like peptide 1-(7-36) amide acts at lateral and medial hypothalamic sites to suppress feeding in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284(6): 1427-35.
86. Tang-Christensen M, Vrang N, Larsen PJ. Glucagon-like peptide 1(7-36) amide's central inhibition of feeding and peripheral inhibition of drinking are abolished by neonatal monosodium glutamate treatment. *Diabetes* 1998; 47(4): 530-7.
87. Lui EY. Glucagon and related peptides in fetal rat hypothalamus in vivo and in vitro. *Endocrinology* 1990; 126(1): 110-7.
88. Perry TA, Greig NH. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1. *Curr Drug Targets* 2004; 5(6): 565-71.
89. Perry T, Greig NH. Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2(3): 377-85.
90. Bollag RJ. Osteoblast-derived cells express functional glucose-dependent insulinotropic peptide receptors. *Endocrinology* 2000; 141(3): 1228-35.
91. Bollag RJ. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 177(1-2): 35-41.
92. Zhong Q. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(2): 543-8.
93. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131-57.

94. Baggio L, Kieffer TJ, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, regulates fasting glycemia and nonenteral glucose clearance in mice. *Endocrinology* 2000; 141(10): 3703-9.
95. Tseng CC. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98(11): 2440-5.
96. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34 Suppl 2: 65-72.
97. Menard D, Corriveau L, Beaulieu JF. Insulin modulates cellular proliferation in developing human jejunum and colon. *Biol Neonate* 1999; 75(3): 143-51.
98. Lim GE. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell. *Endocrinology* 2009; 150(2): 580-91.
99. Rask E. Impaired incretin response after a mixed meal is associated with insulin resistance in nondiabetic men. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1640-5.
100. Muscelli E. Impact of incretin hormones on beta-cell function in subjects with normal or impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(6): 1144-50.
101. Laakso M. Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. *Diabetologia* 2008; 51(3): 502-11.
102. Vollmer K. Predictors of incretin concentrations in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Diabetes* 2008; 57(3): 678-87.
103. Yu SH. Insulin secretion and incretin hormone concentration in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2011; 35(1): 58-64.
104. Falken Y. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months, and one year after surgery: role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 2227-35.
105. Muniyappa R. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(1): 15-26.
106. NCSS Statistical Software, Area Under Curve, Chapter 390; 1-6.
107. Cavallo-Perin P. Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation. *Eur J Clin Invest* 1988; 18(6): 607-13.
108. Crunkhorn S, Patti ME. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? *Thyroid* 2008; 18(2): 227-37.

109. Doong ML. Regulation of thyroid hormones in the secretion of insulin and gastric inhibitory polypeptide in male rats. *Metabolism* 1997; 46(2): 154-8.
110. Osei K. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) responses after oral glucose ingestion in hyperthyroidism. *Diabetes Care* 1985; 8(5): 436-9.
111. Cheng JP. Fasting glucagon-like peptide-1 in patients with overt hyperthyroidism and euthyroid congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(11-12): 1029-33.
112. Wegener M. Effect of hyperthyroidism on the transit of a caloric solid-liquid meal through the stomach, the small intestine, and the colon in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(3): 745-9.
113. Nguyen NQ. Rapid gastric and intestinal transit is a major determinant of changes in blood glucose, intestinal hormones, glucose absorption, and postprandial symptoms after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)* 2014.