

Alteración de la T₄-desyodación en la diabetes mellitus descompensada. Síndrome de T₃ baja

E. Zamora Madaria, A. Barba Chacón y A. Mangas Rojas

Departamento de Medicina Interna (II Cátedra de Patología y Clínica Médica).
Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

En 33 pacientes con diabetes mellitus sin acidosis metabólica, 16 del tipo I (DM I), 8 compensados y 8 descompensados, y 17 del tipo II (DM II), 7 compensados y 10 descompensados, se estudió la tasa plasmática de tiroxina (T₄), triyodotironina (T₃), *reverse* triyodotironina (rT₃), tirotrópina (TSH) y el índice de tiroxina libre (IT₄L) y se correlacionó con la glucemia en ayunas y la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}).

Los pacientes con DM I y DM II compensados no presentaron alteraciones de los parámetros hormonales estudiados. Por el contrario, los pacientes con DM I y DM II descompensados cursaron con una tasa plasmática baja de T₃ y elevada de rT₃, cuyos valores medios fueron estadísticamente diferentes a los presentados por sus grupos controles; los niveles plasmáticos de T₄, TSH y el IT₄L no presentaron alteraciones. La disminución experimentada por la T₃ plasmática en la DM I fue de carácter moderado y superponible a la originada por la DM II; no obstante, en cuatro casos se apreció un síndrome bioquímico de T₃ baja sin manifestaciones clínico-biológicas de hipotiroidismo, alteración transitoria que se normalizó una vez conseguida la compensación del trastorno metabólico.

Se objetivaron correlaciones estadísticamente significativas entre la T₃ y la rT₃ ($r = -0,55$; $p < 0,001$), T₃ y HbA_{1c} ($r = -0,73$; $p < 0,001$) y rT₃ y HbA_{1c} ($r = 0,58$; $p < 0,001$) en ambos tipos de DM.

Estos resultados sugieren que la DM descompensada presenta un fracaso parcial de la T₄-5'-desyodación con el consiguiente déficit de conversión de T₄ en T₃ y de rT₃ en 3,3'-diiyodotironina lo que condiciona la aparición de un síndrome bioquímico de T₃ baja en el 12 % de los casos. Esta alteración es originada por la mala utilización de los hidratos de carbono en estos pacientes y su grado de intensidad depende de la situación media de descompensación del período previo.

Disturbances of the T₄-deiodination in the unbalanced diabetes mellitus. The syndrome of decreased T₃.

This is a study of the plasma levels of thyroxine (T₄), tri-iodothyronine (T₃), *reverse* tri-iodothyronine (rT₃), thyrotropine (TSH), and the free thyroxine index (FT₄I) in 33 patients with diabetes mellitus without metabolic acidosis. Out of 33 patients, 16 of them were type I (DM I), 8 balanced and 8 unbalanced, and 17 were type II (DM II), 7 balanced and 10 unbalanced. The values were correlated with the fasting glycemia and with the concentration of glycosylated haemoglobin (Hb A_{1c}). The patients with balanced DM I and DM II did not present disturbances of the hormonal parameters here studied. On the contrary, the patients with unbalanced DM I and DM II had a decreased plasma T₃ and an increased rT₃, whose mean values were statistically different from the ones in the control groups. The plasma levels of T₄, TSH, and the FT₄I did not show changes. The decrease in plasma T levels in DM I was mild in character and similar to the one caused by DM II. However, in four cases there was a biochemical syndrome of decreased T₃ without clinical nor biological features of hypothyroidism, it being a transient disturbance that becomes normal when the metabolic unbalance is compensated. There were statistically significant correlations between T₃ and rT₃ ($r = -0,55$; $p < 0,001$), between T₃ and HbA_{1c} ($r = -0,73$; $p < 0,001$), and between rT₃ and HbA_{1c} ($r = 0,58$; $p < 0,001$) in both types of DM. These results suggest that the unbalanced DM is a partial failure of the T₄-5' deiodination with the consequent failure in the conversion of T₄ to T₃ and of rT₃ to 3,3'-dii-iodothyronine. This is the cause that brings about a biochemical syndrome of decreased T₃ in 12 % of the cases. This disturbance is caused by the misuse of carbohydrates in these patients and its degree depends on the average unbalance during the previous period.

Med Clin (Barc) 1985; 85: 443-447

Correspondencia: Dr. E. Zamora Madaria. Avda. Cayetano del Toro 21, 6.º-A. 11010 Cádiz

Manuscrito aceptado el 22-1-1985.

La diabetes mellitus (DM) descompensada cursa con una gran variedad de alteraciones funcionales del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo-tejidos periféricos, entre las cuales destaca por su frecuencia la disminución que experimenta la conversión extratiroidea de tiroxina (T₄) en triyodotironina (T₃), que se pone de manifiesto en la clínica por la disminución de la tasa sérica de T₃ y el incremento de la *reverse* triyodotironina (rT₃)^{1,2}. Este déficit de T₄-5'-desyodación origina a menudo un síndrome bioquímico de T₃ baja, situación en la que el nivel circulante de T₃ es comparable al observado en el hipotiroidismo pero sin perturbación del equilibrio tiroideo³.

Desde que Danforth et al⁴ observaron la relación existente entre el contenido en hidratos de carbono de la ingesta y la conversión extratiroidea de T₄ en T₃, diversos estudios han comprobado que la inclusión de los hidratos de carbono en la dieta hipocalórica es esencial en el ser humano para el mantenimiento de la tasa circulante de T₃^{5,6}. Por ello y dadas las evidencias que existen en la clínica^{7,8}, se sospecha que el déficit de la T₄-5'-desyodación en la DM descompensada depende de la mala utilización de los hidratos de carbono, a la que puede contribuir en forma marcada la presencia de una cetoacidosis⁹. No obstante, como sugieren algunos hallazgos experimentales¹⁰, las alteraciones que presentan la secreción de insulina y de glucagón en la DM descompensada pueden contribuir a la producción del trastorno hormonal tiroideo.

La mayoría de los estudios clínicos han examinado las alteraciones de las hormonas tiroideas en la diabetes mellitus tipo I (DM I); en este trabajo hemos analizado estas alteraciones en la DM I y en la diabetes mellitus tipo II (DM II) con el fin de poner de manifiesto, en ausencia de cetoacidosis y con independencia del patrón de secreción insulínica, el papel que desempeña el trastorno del metabolismo hidrocarbonado en la actividad deficitaria de la T₄-5'-desyodación.

TABLA 1

Valores medios ($\bar{X} \pm DE$) de tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3), *reverse* triyodotironina (rT_3), tiotropina (TSH), índice de tiroxina libre (IT_4L), cociente T_3/T_4 , glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en la diabetes mellitus I y II (DM I y DM II), compensada (c) y descompensada (d) y en dos grupos control

Grupo	T_4 ($\mu g/dl$)	T_3 (ng/dl)	rT_3 (ng/dl)	TSH ($\mu U/ml$)	IT_4L	T_3/T_4	Glucemia (mg/dl)	HbA_{1c} (%)
DMIc	7,8 \pm 1,4	161,7 \pm 27,8	17,3 \pm 4,1	1,4 \pm 0,7	7,6 \pm 1,4	0,020 \pm 0,004	117 \pm 9	7,6 \pm 0,2
DMId	6,8 \pm 0,9	100,9 \pm 38,7	30,6 \pm 5,9	1,4 \pm 0,7	6,9 \pm 0,8	0,014 \pm 0,004	257 \pm 65	9,9 \pm 1,8
DMIIc	8,4 \pm 0,9	156,8 \pm 21,9	19,4 \pm 3,3	2,3 \pm 0,5	7,8 \pm 0,8	0,018 \pm 0,003	134 \pm 10	7,4 \pm 0,4
DMII d	8,0 \pm 2,4	105,2 \pm 25,1	33,0 \pm 8,8	1,9 \pm 0,8	7,8 \pm 2,2	0,013 \pm 0,002	236 \pm 61	10,4 \pm 0,9
Control I	7,0 \pm 1,9	142,7 \pm 22,5	20,3 \pm 4,5	1,5 \pm 0,5	7,4 \pm 1,0	0,021 \pm 0,005	82 \pm 12	5,9 \pm 0,3
Control II	7,4 \pm 1,0	142,7 \pm 17,7	19,5 \pm 3,5	1,8 \pm 1,0	7,2 \pm 0,9	0,019 \pm 0,003	89 \pm 8	6,1 \pm 0,2
Significación estadística (p)								
DMIc-control	NS	NS	NS	NS	NS	NS	< 0,001	< 0,001
DMId-control	NS	< 0,02	< 0,002	NS	NS	< 0,01	< 0,001	< 0,001
DMIIc-control	NS	NS	NS	NS	NS	NS	< 0,001	< 0,001
DMII d-control	NS	< 0,002	< 0,001	NS	NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

TABLA 2

Valores medios ($\bar{X} \pm DE$) de tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3), *reverse* triyodotironina (rT_3), tiotropina (TSH) e índice de tiroxina libre (IT_4L) y cociente T_3/T_4 en 4 pacientes diabéticos con síndrome de T_3 baja, antes y después de la compensación

	T_4 ($\mu g/dl$)	T_3 (ng/dl)	rT_3 (ng/dl)	TSH ($\mu U/ml$)	IT_4L	T_3/T_4
Antes	6,4 \pm 0,4	58,3 \pm 11,6	33,1 \pm 4,0	1,2 \pm 0,5	6,3 \pm 0,9	0,008 \pm 0,002
Después	6,5 \pm 0,1	126,4 \pm 3,6	17,1 \pm 2,2	1,5 \pm 0,5	6,6 \pm 1,2	0,019 \pm 0,005

Material y método

Se seleccionaron 33 pacientes con DM sin acidosis metabólica, 16 del tipo I y 17 del tipo II. En el día que se realizó la prueba se determinaron glucemia en ayunas (GA), glucemia posprandial (GP) (glucosidasa) hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) método cromatográfico por microcolumnas de intercambio iónico, comercializadas por Isolab Inc.), glucosuria y cetonuria en la orina de las 24 horas previas y gasometría arterial para descartar los pacientes que presentaban una acidosis metabólica. Se consideraron en situación metabólica compensada los diabéticos que presentaron una GA menor de 140 mg/dl, GP menor de 160 mg/dl y HbA_{1c} entre el 7 y el 9 % y en situación metabólica descompensada los que presentaron una GA mayor de 140 mg/dl, GP mayor de 160 mg/dl y HbA_{1c} superior al 9 %.

Atendiendo al tipo de diabetes y a su estado de compensación los diabéticos se distribuyeron en los siguientes grupos: a) DM I compensada, formado por 8 pacientes, 3 mujeres y 5 varones, con una edad media de 17,5 \pm 5,5 años; b) DM I descompensada, formado por 8 pacientes, 4 mujeres y 4 varones, con una edad media de 16,6 \pm 7,4 años; c) DM II compensada, formado por 10 pacientes, 6 mujeres y 4 varones, con una edad media de 57,0 \pm 8,6 años, y d) DM II descompensada, formado por 7 pacientes, 4 mujeres y 3 varones, con una edad media de 56,0 \pm 10,8 años.

En todos ellos se evaluó la actividad funcional tiroidea por la clínica y el reflexograma aquileo.

El grupo control se formó con 30 personas que no presentaban enfermedades tiroideas ni antecedentes familiares de DM, con GA normal y prueba de tolerancia a la glucosa normal; atendiendo a la edad se distribuyeron en dos grupos: I) formado por 16 personas, 7 varones y 9 mujeres, con una edad media de 20,2 \pm 1,0 años que se utilizó como grupo control de la DM I, y II) formado por 14 personas, 7 mujeres y 7 varones, con una edad media de 46,7 \pm 14,1 años, utilizado como grupo control de la DM II.

El día de la prueba se extrajeron muestras de sangre para la obtención de plasma, que se guardó a -20 °C hasta su posterior análisis. En todas las muestras se determinaron T_4 , T_3 , rT_3 , captación de T_3 por resinas para el cálculo del índice de tiroxina libre (IT_4L) y tiotropina (TSH) por radioinmunoanálisis mediante equipos comerciales suministrados por Serono Diagnostic. Las características técnicas del radioinmunoanálisis eran las siguientes: sensibilidad hasta 1,5 $\mu g/dl$ para la T_4 , 0,2 ng/ml para T_3 , 30 pg/ml para rT_3 y 1 $\mu U/ml$ para la TSH. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron respectivamente del 5,3 %

y del 3,8 % para la T_4 , 4,9 % y 4,4 % para la T_3 , 3,8 % y 4,2 % para la rT_3 , 3,4 % y 5,5 % para la T_3U y 4,6 % y 6,8 % para la TSH.

A los pacientes que presentaron un síndrome de T_3 baja se les determinó anticuerpos antitiroideos y se realizaron de nuevo todas las determinaciones hormonales un mínimo de dos meses después de haber alcanzado el estado de compensación.

Las comparaciones entre los distintos grupos se realizaron mediante la prueba de la U de Mann-Whitney y el análisis de correlación entre las diferentes variables se calculó a través de la significación del coeficiente de Spearman.

Resultados

En la tabla 1 se reflejan los valores medios ($\bar{X} \pm DE$) de T_4 , T_3 , rT_3 , IT_4L y el cociente T_3/T_4 en los distintos grupos estudiados.

DM I y II, compensados. Las tasas plasmáticas de las diferentes hormonas presentaron unos valores medios sin diferencias significativas con los de sus respectivos grupos controles.

DM I descompensada. La tasa media de T_3 plasmática (100,9 \pm 38,7 ng/dl) fue estadísticamente inferior a la del grupo control (142,7 \pm 22,5 ng/dl; $p < 0,02$); dos casos presentaron niveles plasmáticos de T_3 por debajo del límite inferior de la normalidad. Por el contrario, las concentraciones plasmáticas de rT_3 se encontraban elevadas, con un valor medio (30,6 \pm 5,9 ng/dl) significativamente superior al de su grupo control (20,3 \pm 4,5 ng/dl; $p < 0,002$). La tasa media de T_4 , TSH y del IT_4L no presentaron diferencias significativas con las del grupo control. El valor medio del cociente T_3/T_4 (0,014 \pm 0,004) fue significativamente inferior al del grupo control (0,021 \pm 0,005; $p < 0,01$).

DM II descompensada. El valor medio de la T_3 plasmática (105,2 \pm 25,1 ng/dl) fue estadísticamente inferior al de su grupo control (142,7 \pm 17,7 ng/dl; $p < 0,002$); dos casos presentaron una tasa de T_3 por debajo del límite inferior de la normalidad. El valor medio de la rT_3 (33,0 \pm 8,8 ng/dl) fue significativamente superior al de su grupo control (19,5 \pm 3,5 ng/dl; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los niveles plasmáticos de T_3 y rT_3 de este grupo de diabéticos y los del grupo de DM I descompensada. Las tasas medias plasmáticas de T_4 , TSH e IT_4L no presentaron diferencias significativas con el grupo control. El valor medio del cociente T_3/T_4 (0,013 \pm 0,002) fue significativamente inferior al del grupo control (0,019 \pm 0,003; $p < 0,001$).

En ningún caso el estudio clínico y el reflexograma apreciaron signos de insuficiencia tiroidea.

En los cuatro casos con síndrome de T_3 baja no se detectaron anticuerpos antitiroideos y los niveles plasmáticos de T_3 y rT_3 se normalizaron una vez alcanzado el estado de compensación metabólico (tabla 2).

Se objetivaron correlaciones estadísticamente significativas entre la T_3 y la HbA_{1c} ($r = -0,76$; $p < 0,01$), entre rT_3 y HbA_{1c} ($r = 0,60$; $p < 0,01$), cociente T_3/T_4 y HbA_{1c} ($r = -0,64$; $p < 0,01$), rT_3 y glucemia ($r = 0,54$; $p < 0,05$) en la DM I (fig. 1) y en la DM II entre T_3 y HbA_{1c} ($r = -0,61$; $p < 0,01$), rT_3 y HbA_{1c} ($r = 0,60$; $p < 0,01$), cociente T_3/T_4 y HbA_{1c} ($r = -0,56$; $p < 0,01$) y T_3/T_4 y glucemia ($r = -0,60$; $p < 0,01$) (fig. 2). Hubo una correlación estadísticamente significativa en los dos tipos de

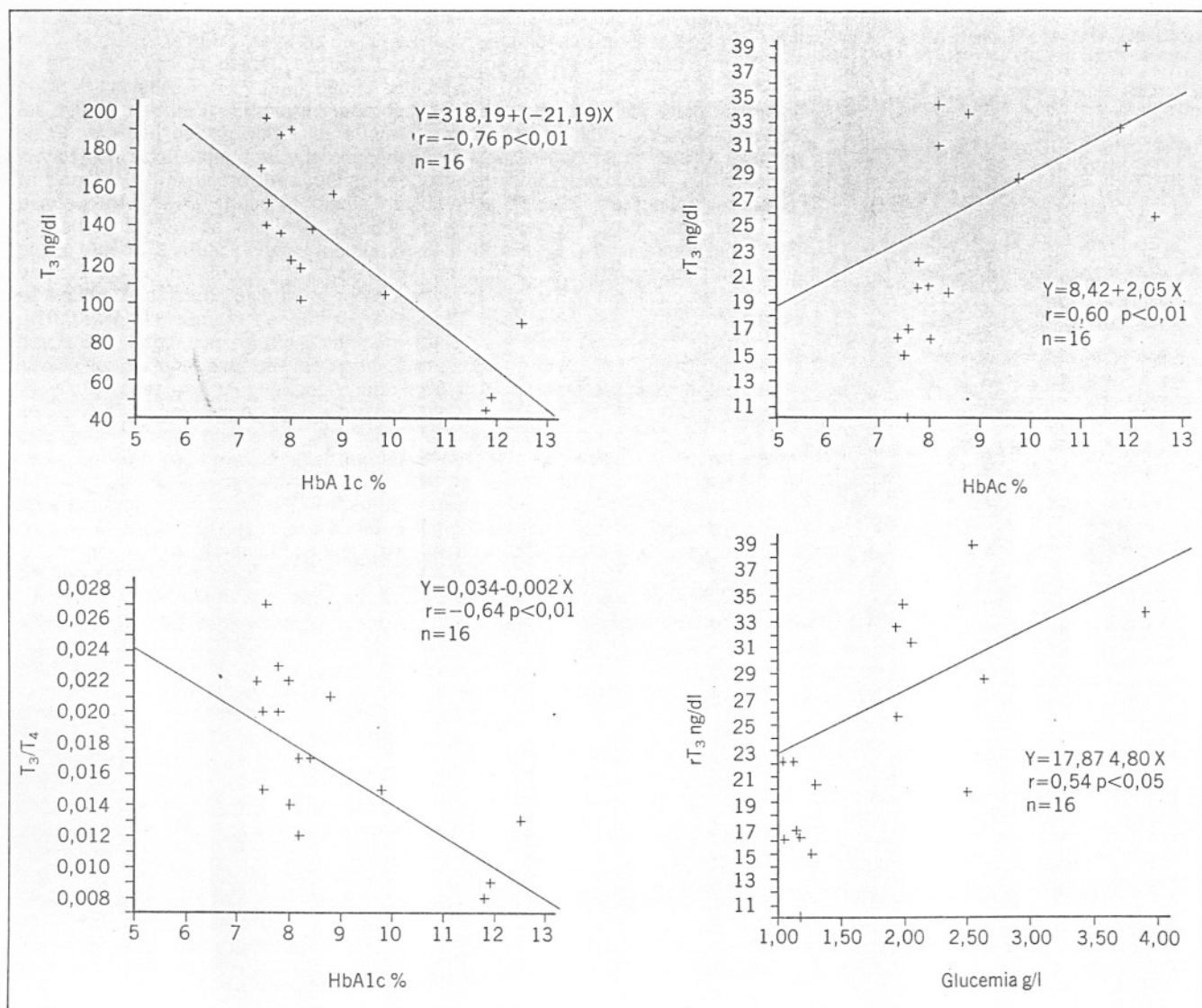


Fig. 1. Correlación entre la HbA_{1c} y las tasas plasmáticas de T₃, rT₃ y cociente T₃/T₄ y entre glucemia y tasa plasmática de rT₃ en la diabetes mellitus tipo I.

diabetes entre la T₃ y la rT₃ ($r = -0,55$; $p < 0,001$) (fig. 3). No se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre T₃ y glucemia, cociente T₃/T₄ y glucemia en la DM I ni tampoco entre T₃ y glucemia y rT₃ y glucemia en la DM II.

Discusión

El análisis de nuestros resultados muestra que la DM descompensada cursa con una tasa plasmática baja de T₃ y elevada de rT₃, permaneciendo prácticamente inalterados los niveles circulantes de T₄, TSH, así como el IT₄L; estas alteraciones son transitorias ya que se normalizan una vez conseguida la compensación del trastorno metabólico. Estos hallazgos son concordantes con los obtenidos por otros autores^{7,9,11,12}. La DM I en ausencia de cetoacidosis origina una disminución

de la concentración plasmática de T₃ de carácter moderado y superponible a la producida por la DM II, lo que pone de manifiesto que el marcado descenso que experimentan a menudo los niveles circulantes de T₃^{8,9} se debe fundamentalmente a la cetoacidosis, con la que presenta una correlación estadísticamente significativa^{13,14}. No obstante, el trastorno del metabolismo de las hormonas tiroideas, aun en ausencia de cetoacidosis, puede alcanzar una intensidad semejante, ya que el 12 % de nuestros pacientes presentaron un síndrome bioquímico de T₃ baja que en ningún caso se acompañó de manifestaciones clinicobiológicas de insuficiencia tiroidea.

Las modificaciones experimentadas por los niveles circulantes de T₃ y rT₃ son reflejo del fracaso parcial existente en la T₄-5'-desyodación con la consiguiente reducción en la conversión extratiroidea

de T₄ en T₃, dada la correlación negativa que existe entre los niveles plasmáticos de T₃ y los de rT₃ y la disminución del cociente T₃/T₄ que se observa en todos los casos. En este sentido, en los tejidos de la rata hecha diabética con estreptozotocina existe un déficit de producción de T₃ a partir de T₄, que se normaliza *in vitro* con la administración de insulina¹⁵. Asimismo, Pittman et al⁷ han comprobado que la tasa de conversión de T₄ en T₃, que en el individuo normal es del 35 % con una producción diaria de 36,3 μg de T₃, se reduce en el diabético tipo I al 6 % con una producción de 10,6 μg/día y al 15 % con una producción de 20 μg/día en el diabético tipo II. Sin embargo, a diferencia del síndrome de T₃ baja de la malnutrición en el que existe una desyodación preferente de la T₄ hacia la rT₃, en la DM se produce una reducción no sólo de la conversión de T₄ en T₃ sino también

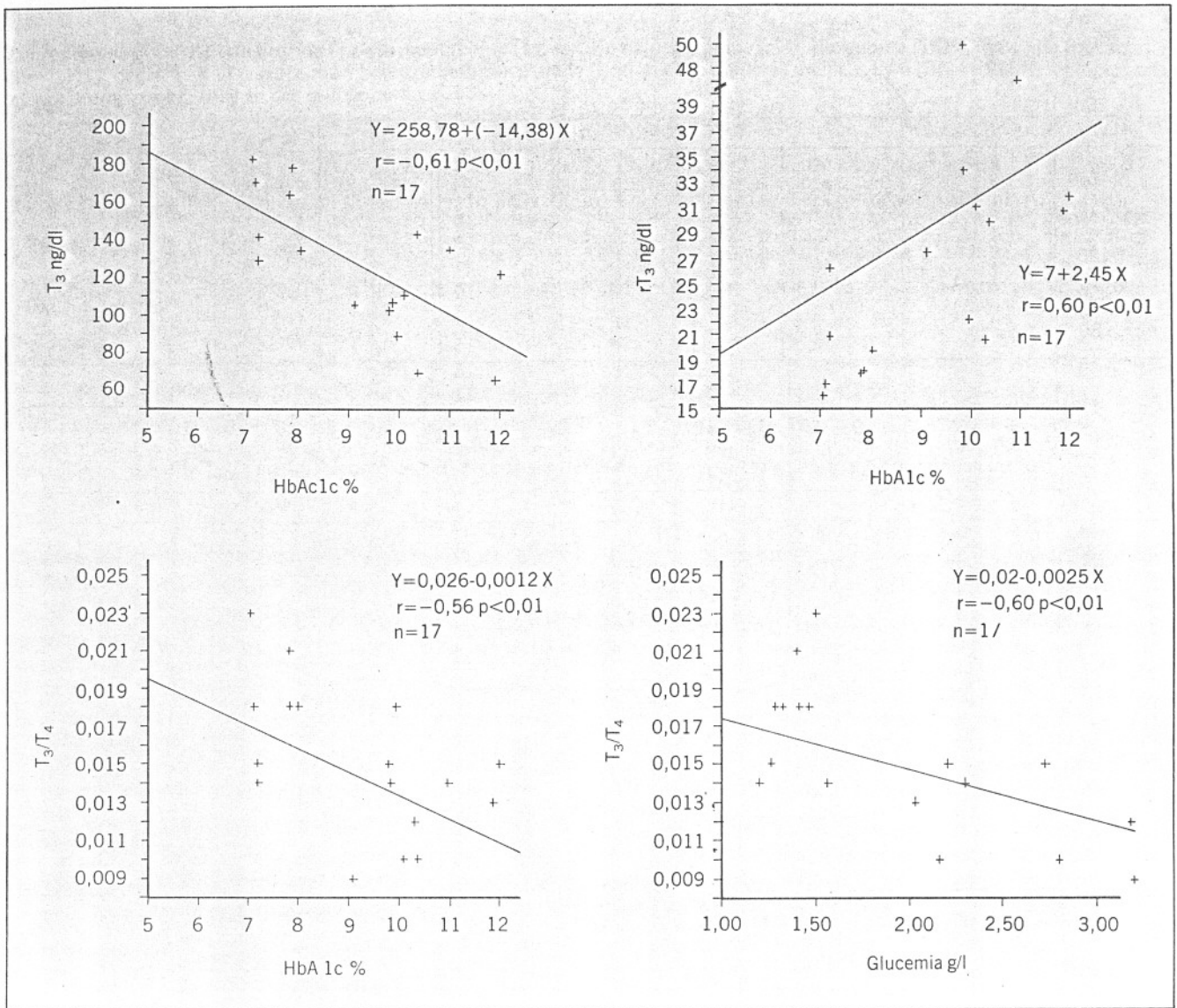


Fig. 2. Correlación entre la HbA_{1c} y las tasas plasmáticas de T₃, rT₃ y cociente T₃/T₄ y entre glucemia y cociente T₃/T₄ en la diabetes mellitus tipo II.

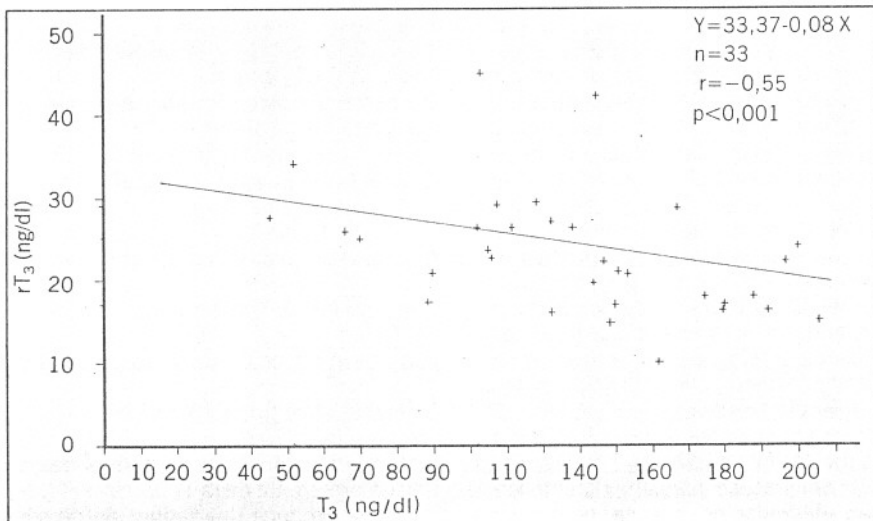


Fig. 3. Correlación entre las tasas plasmáticas de T₃ y rT₃ en la diabetes (tipos I y II).

T₃ sino también de la T₄ en rT₃, lo que implica que el incremento de rT₃ se debe fundamentalmente a una disminución de la degradación de rT₃ en 3,3'-diiodotironina, ya que ésta se cataliza por la misma enzima: la 5'-desyodasa¹⁶. Estudios en el hombre y en el animal de experimentación sugieren que los hidratos de carbono son un importante modulador de la tasa de producción de T₃ y se ha comprobado que las alteraciones de los niveles circulantes de T₃ y rT₃ en el ayuno desaparecen con un aporte de 500 calorías/día en forma de hidratos de carbono. Por ello es lógico que en la DM se haya hecho responsable a la mala utilización de los hidratos de carbono de las modificaciones que experimentan los niveles plasmáticos de T₃ y rT₃ y en su favor habla la correlación significativa existente entre las tasas plasmáticas de T₃ y de

rT₃ con la concentración de HbA_{1c} así como la existente entre las tasas de rT₃ y la glucemia en los diabéticos tipo I y entre el cociente T₃/T₄ y la glucemia en los diabéticos tipo II. El mayor grado de significatividad hallado entre las alteraciones hormonales tiroideas y la concentración de HbA_{1c} sugiere que aquéllas dependen más de la situación media de descompensación de un largo período previo que de la situación en el momento de realizarse el estudio. En favor de ello se encuentra el hecho de que es necesario un período mínimo de quince días después de haber conseguido la compensación del paciente para que las tasas de T₃ y rT₃ recuperen sus valores normales¹⁷. Todo lo anterior parece deberse a que en la diabetes humana la alteración de la T₄-5'-desyodación, al igual que en el animal de experimentación¹⁸, es causada por una reducción de la concentración de la enzima 5'-desyodasa y que la recuperación de su actividad depende no de una reactivación sino de una nueva síntesis enzimática lo que requiere, al igual que ocurre con otras enzimas en la diabetes, de una complicada interacción entre la utilización de la glucosa y la acción directa de la insulina. Ello plantea el papel que pueda desempeñar el déficit de insulina o de otras alteraciones hormonales, implicadas en la patogenia de la DM, en el trastorno de la T₄-5'-desyodación; en este sentido, la ausencia de diferencias significativas entre las alteraciones de las hormonas tiroideas en ambos tipos de DM y la correlación hallada entre aquellas y la concentración de HbA_{1c} no hablan a favor de ello. Asimismo no se ha hallado correlación entre las tasas plasmáticas del péptido C y los incrementos de rT₃ o los decrementos de T₃ en la DM humana¹⁹ y en el animal de experimentación no se ha observado ninguna relación entre el glucagón y el déficit de T₄-5'-desyodación¹⁹. Todo parece in-

dicar que la alteración del metabolismo de las hormonas tiroideas en la DM depende de la mala utilización de los hidratos de carbono, si bien dado el desconocimiento que aún existe sobre los mecanismos que regulan la conversión de T₄ en T₃, serán necesarios nuevos estudios para esclarecer la posible participación de otros factores en el trastorno de la T₄-5'-desyodación.

El síndrome de T₃ baja complica la interpretación de las exploraciones hormonales tiroideas en el diabético descompensado, lo que no carece de importancia dada la alta prevalencia de hipertiroidismo y, sobre todo, de hipotiroidismo en la DM²⁰. La asociación de un hipertiroidismo a un síndrome de T₃ baja modifica sus manifestaciones biológicas, cuya presencia sólo se sospecha por el incremento de la tasa de T₄ plasmática, dada la ausencia de elevación de la T₃²¹. Sin embargo, el hecho más frecuente es la posible confusión de un síndrome de T₃ baja con un hipotiroidismo dado los niveles tan descendidos que puede alcanzar la T₃ en aquel; no obstante, el estudio de los anticuerpos antitiroideos y de las tasas plasmáticas de T₄, TSH y, especialmente, de la rT₃ aportan datos suficientes para evitar este error.

BIBLIOGRAFIA

1. Wilber JF, Benerji A, Prasad C, Mori M. Alterations in hypothalamic - pituitary - thyroid regulation produced by diabetes mellitus. *Life Sci* 1981; 28: 1.757-1.763.
2. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-207.
3. Chopra IJ, Hershman JM, Partridge WM, Nicolliff JT. Thyroid function in nonthyroidal illnesses. *An Intern Med* 1983; 98: 946-957.
4. Danforth E, Sims EAH, Horton ES, Goldman RF. Correlation of serum triiodothyronine concentrations with dietary composition. *Diabetes* 1975; 24: 406.

5. Spaulding SW, Chopra IJ, Sherwin RS, Lyall SS. Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T₃ and reverse T₃ in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 197-200.
6. Azizi F. Effect of dietary composition on fasting-induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. *Metabolism* 1978; 27: 935-936.
7. Pittman CS, Suda AK, Chambers JB, Ray GY. Impaired 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) production in diabetic patients. *Metabolism* 1979; 28: 333-338.
8. Saunders J, Hall S, Sonksen P. Thyroid hormones in insulin requiring diabetes before and after treatment. *Diabetologia* 1978; 15: 29-32.
9. Naeije R, Golstein J, Clameck M, Meinhol DH. A low T₃ syndrome in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol* 1978; 8: 467-472.
10. Gavin LA, McMahon F, Moeller M. The mechanism of impaired T₃ production from T₄ in diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 694-699.
11. Pittman CS, Suda AK, Chambers JB, McDaniel HG, Ray GY, Preston BK. Abnormalities of thyroid hormone turnover in patients with diabetes before and after insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 854-860.
12. Fujii S, Akai Y, Tanaka S et al. Thyroid hormone abnormalities in patients with diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 1981; 4: 71-74.
13. Baldet L, Medoza E, Selam JL, Pham TC, Jaffiol C, Mirouze J. Changes in thyroid hormone levels during the treatment of ketotic diabetes. *Horm Metab Res* 1981; 13: 236-237.
14. Postellon DC, Becker DJ, Foley TP. Alterations in triiodothyronine (T₃) and reverse triiodothyronine (rT₃) concentrations in newly diagnosed patients with juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1978; 27: 498-498.
15. Balsam A, Ingbar SH. The influence of fasting, diabetes and several pharmacological agents on the pathways of thyroxine metabolism in rat liver. *J Clin Invest* 1978; 62: 415-424.
16. Kaplan MM, Utiger RD. Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates. *J Clin Invest* 1978; 61: 450-471.
17. Salmerón de Diego J. Función pancreática y hormonas tiroideas. *Med Clí (Barc)* 1983; 81: 51-52.
18. Gavin LA, McMahon FA, Moeller M. The mechanism of impaired T₃ production from T₄ in diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 694-698.
19. Gavin LA, Moeller M. Glucagon does not modulate the alteration in T₃ metabolism consequent to dietary manipulation and diabetes. *Diabetes* 1983; 32: 798-803.
20. Gray RS, Borseley DQ, Seth J, Herd R, Brown NS, Clarke BF. Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1.034-1.037.
21. Naeije R, Clumeck N, Somers G, Vanhaelst L, Golstein J. Thyroid hormones in serious nonthyroidal illness. *Lancet* 1976; 1: 1.070-1.071.