

Handbuch der inneren Medizin

Begründet von L. Mohr und R. Staehelin

Herausgegeben von
H. Schwiegk

Siebter Band: Stoffwechselkrankheiten

Fünfte, völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Teil 2A



Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1975

Inhaltsverzeichnis

Die Geschichte des Diabetes mellitus. Von H. SCHADEWALDT	1
Einleitung	1
Terminologie	2
Klinische Symptomatik	4
Anatomische und pathologische Befunde	10
Biochemische Erkenntnisse	17
Die Entdeckung des Insulins	20
Diätetische Therapie	32
Die oralen Antidiabetika	34
Ausblick	39
Literatur	40
Die normale und pathologische Morphologie des Inselsystems.	
Von W. GEPTS. Mit 11 Abbildungen	45
Einleitung	45
I. Normale Morphologie des Inselapparates	45
1. Allgemeine Eigenschaften der Langerhansschen Inseln	45
2. Zahl und Größe der Langerhansschen Inseln. Gesamtmasse des Inselgewebes	46
3. Beziehungen zwischen endokrinem und exokrinem Gewebe des Pankreas	47
4. Zytologische Zusammensetzung der Langerhansschen Inseln	47
a) Zelltypen im Lichtmikroskop	48
b) Zelltypen im Elektronenmikroskop	49
c) Beziehungen zwischen den verschiedenen Zelltypen im Lichtmikroskop und im Elektronenmikroskop	52
5. Histochemie der Langerhansschen Inseln	53
II. Pathologische Morphologie des Inselapparates	54
1. Qualitative Läsionen des Inselgewebes	55
a) Hydropische Umwandlung der B-Zellen	55
b) Körnchen	56
c) Atrophie der Inseln und Inselzellen	56
d) Kernveränderungen	56
e) Inselfibrose	58
f) Inselhyalinose	59
g) Inselentzündung	60
2. Quantitative Veränderungen	62
3. Elektronenmikroskopische Untersuchungen	64
4. Histochemische Untersuchungen	65
5. Extrainsuläre Pankreasläsionen im Verlauf des Diabetes	65
6. Sekundärer Diabetes	66
7. Diabetogene Inseltumoren	66
III. Histopathologie und Pathogenese des Diabetes	67
Literatur	69

Die Chemie des Insulins. Von J. SCHLICHTKRULL, H. EGE, K.H. JØRGENSEN, J. MARRUSSEN und F. SUNDBY. Mit 6 Abbildungen	77
I. Biosynthese	77
II. Primärstruktur	79
1. Insulin	79
2. Proinsulin	80
III. Insulinsynthese	85
1. Synthese des Insulins durch Kombination seiner A- und B-Ketten	85
2. Totalsynthese	86
IV. Derivate	86
1. Reaktionen an Carboxylgruppen des Insulins	88
2. Reaktionen an Aminogruppen des Insulins	89
3. Reaktionen an den Imidazolresten des Insulins	90
4. Reaktionen an den aliphatischen Hydroxylgruppen des Insulins	91
5. Reaktionen an den Phenolgruppen des Insulins	91
V. Herstellung von Insulin	94
1. Allgemeines	94
2. Kristallisation von Insulin	95
VI. Komponenten im kristallinen Insulin	97
VII. Insulinzubereitungen	100
1. Einleitung	100
2. Biologische Aktivität	100
3. Haltbarkeit	101
4. Alt-Insulin-Präparate	102
5. Verzögerungsinsuline	103
6. Warnungen	104
VIII. Abbau des Insulins und des Proinsulins	104
1. Nicht-enzymatischer Abbau	104
2. Enzymatischer Abbau	106
IX. Molekulargewicht und Aggregationsverhältnisse	108
1. Insulin	108
2. Proinsulin	109
X. Kristalle	110
1. Insulin	110
2. Proinsulin	111
XI. Ionisierbare Gruppen	111
XII. Löslichkeit von Insulin	112
XIII. Optische Methoden	113
1. Das ultraviolette Spektrum	113
2. Optische Rotationsdispersion (ORD)	113
3. Zirkulardichroismus (ZD)	115
Literatur	115
Die Sekretion des Insulins. Stimulierung und Hemmung. Von H. FRERICHS. Mit 10 Abbildungen	129
I. Biologische und immunchemische Bestimmung des Insulins im Blut	129
1. Biologische Methoden	129
2. Radioimmunchemische Methoden	132
3. Insulinbestimmung in Urin und Liquor. Insulin-clearance	135

II. Experimentelle Studien zum Sekretionsmechanismus der B-Zellen	137
1. Methoden und Versuchsmodelle	137
a) Untersuchungen in vivo. Pankreasperfusion in situ.	137
b) Untersuchungen in vitro. Perfusion und Inkubation des isolierten Pankreas. Isolierte Pankreasinseln. Pankreaszellkulturen	139
2. Stimulierung der Insulinsekretion in vitro und in vivo	143
a) Saccharide	144
b) Aminosäuren	156
c) Ketonkörper und Fettsäuren	159
d) Hypophysäre und nichthypophysäre Hormone, gastrointestinale β -cytotrope Polypeptide	161
e) Sulfonylharnstoffderivate, Biguanidderivate	169
f) Methylxanthine	171
g) Alkali- und Erdalkalimetalle, Ouabain	172
h) Adrenerge und cholinerge Agonisten: Cytochalin u.a.	174
3. Hemmung der Insulinsekretion in vitro und in vivo	175
a) Saccharide	175
b) Biogene Amine (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin u.a.)	180
c) Parasympathisches Nervensystem (Acetylcholin, Atropin)	187
d) Insulin	188
e) Benzothiadiazinderivate (Diazoxid u.a.)	190
f) Hydantoine	206
g) Hemmstoffe der Proteinsynthese (Actinomycin, Puromycin, Cycloheximid)	207
h) Mitosehemmer u.a. (Colchizin, Vinblastin, D ₂ O, Cytochalin)	208
i) Varia (Stimulierend oder hemmend wirkende Stoffe)	210
III. Abschließende zusammenfassende Bemerkungen zum Sekretionsmechanismus der B-Zelle	212
Literatur	216
Die Stoffwechselwirkungen des Insulins. Von GEORG LÖFFLER und LUDWIG WEISS. Mit 33 Abbildungen	249
Einleitung	249
1. Grundzüge des Stoffwechsels	250
1. Kohlenhydratstoffwechsel	250
a) Aufnahme von Hexosen in die Zelle	250
b) Entstehung und Bedeutung des Glucose-6-Phosphates im Stoffwechsel	252
c) Glucoseabbau in der Glykolyse	254
d) Glucoseabbau im Hexosemonophosphatweg	255
e) Glukogensynthese und Glykogenabbau	257
f) Gluconeogenese	259
2. Lipidstoffwechsel	261
a) Stoffwechsel der Triglyzeride	261
b) Fettsäureoxidation	262
c) Ketogenese	263
d) Fettsäuresynthese	264
e) Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel	265
α) Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel in der Muskelzelle	265
β) Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel im Fettgewebe	267
γ) Wechselbeziehungen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Leber	269
3. Aminosäure- und Proteinstoffwechsel	271
a) Intermediärstoffwechsel der Aminosäuren	271
b) Proteinsynthese und Proteinabbau	273

II. Stoffwechselwirkungen des Insulins	275
1. Insulinwirkungen auf den Muskelstoffwechsel	275
a) Wirkungen von Insulin auf die Glucoseaufnahme	275
b) Wirkung von Insulin auf den intrazellulären Glucosestoffwechsel	278
c) Insulinwirkung auf den Lipidstoffwechsel des Muskels	279
d) Die Wirkung von Insulin auf den Aminosäure- und Proteinstoffwechsel des Muskels	280
2. Insulinwirkung auf den Fettgewebsstoffwechsel	283
a) Die Wirkung von Insulin auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel des Fettgewebes	283
b) Der Einfluß von Insulin auf den Aminosäure- und Proteinstoffwechsel des Fettgewebes	289
3. Insulinwirkungen auf den Leberstoffwechsel	290
a) Insulinwirkung auf Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Leberzelle	290
b) Wirkung von Insulin auf Aminosäure- und Proteinstoffwechsel der Leber	293
III. Der molekulare Wirkungsmechanismus des Insulins	293
Literatur	295
Die Immunologie des Insulins. Von L. KERP, H.R. HENRICHS und H. KASEMIR. Mit 18 Abbildungen	305
I. Immunogenität und Antigenität des Insulins	306
1. Einleitung	306
2. Bedeutung der größer- und kleinemolekularen Bestandteile von Insulinpräparaten für die Immunogenität und Antigenität des Insulins	307
a) Durch Molekularsiebchromatographie isolierte Insulinfraktionen	307
α) A-Fraktion	308
β) B-Fraktion	309
γ) Bedeutung des Reinheitsgrades für die Immunogenität von Insulinpräparaten	313
δ) Stabilisatoren und Depohilfsstoffe, pH der Insulinpräparation	318
b) Antigenespezifität des Insulins und Lokalisation antigendeterminanter Gruppen des Moleküls	319
α) Immunogenität und Antigenität von Insulinen verschiedener Tierspezies	319
β) Auswirkungen von Modifikationen des Insulinmoleküls auf die immunologischen Eigenschaften	323
c) Insulinimmuntoleranz	343
II. Spezifische Antikörper gegen Insulin	345
1. Antikörperbildung gegen Insulin bei verschiedenen Spezies	345
2. Methoden zum Nachweis von Insulinantikörpern	347
a) Nachweis durch Hemmung der Insulinwirkung im biologischen Test	347
b) Nachweis von Insulinantikörpern durch Hemmung des Insulinabbaus	349
c) Nachweis insulinbindender Antikörper durch immunologische Tests	350
d) Nachweis und quantitative Bestimmung von Insulinantikörpern durch direkte Messung der Insulinantikörperbindung	351
3. Chemisch-physikalische Eigenschaften der Insulinantikörper und Zugehörigkeit zu den Serumeiweißfraktionen und Immunglobulinklassen	362
a) Lokalisation der Insulinantikörper in den Serumeiweißfraktionen	362
b) Insulinantikörper-Hauptkomponenten	364
4. Vorkommen von Insulinantikörpern beim Menschen ohne vorausgehende Insulinbehandlung	366
5. Vorkommen insulinbindender Antikörper beim Menschen nach Insulinbehandlung	368
6. Insulinbindende Antikörper und Insulinbedarf bei diabetischen Patienten	371
7. Einfluß der Antikörper auf die Qualität der Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage mit Insulin	373
8. Auswirkungen insulinbindender Antikörper auf Stoffwechselvorgänge	374
Literatur	376

Die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Diabetes mellitus im Tierversuch.	
Von H. LIEBERMEISTER	401
Das Schmidt-Syndrom	404
Literatur	405
Die Stoffwechselwirkungen des Glukagon. Von VIVIANE LECLERCQ-MEYER und WILLY J. MALAISSE	409
Einleitung	409
I. Struktur und Nachweis des Pankreas-Glukagon	410
1. Struktur	410
2. Nachweis	410
a) Biologische Methoden	410
b) Radioimmunologische Methoden	411
II. Synthese, Speicherung und Sekretion	412
1. Synthese	412
2. Speicherung	413
3. Sekretion	415
a) Stoffwechselfaktoren, Hormone, Elektrolyte und Pharmaca	415
α) Stoffwechselfaktoren	415
β) Hormone	416
γ) Elektrolyte und Pharmaca	418
b) Physiologische und pathophysiologische Situationen	418
α) Physiologische Situationen	418
β) Pathophysiologische Situationen	419
III. Wirkungsmechanismus und Stoffwechselwirkungen	421
1. Wirkungsmechanismus	421
2. Stoffwechselwirkungen	422
a) Glykogenolytische Wirkung	422
b) Lipolytische Wirkung	423
c) Stimulation des Eiweißabbaus	423
d) Glukoneogenetische Wirkung	424
e) Ketogenetische Wirkung	424
f) Insulinotrope Wirkung	424
IV. Die Rolle des Glukagon in Gesundheit und Krankheit	425
1. Physiologie und Pathophysiologie	425
a) Physiologie	426
b) Pathophysiologie	426
2. Therapeutische und diagnostische Anwendungen des Glukagon	427
V. Das Enteroglukagon	428
1. Anhaltspunkte für „Glukagon-ähnliches“ Material im Darm	428
2. Sekretion	428
3. Stoffwechselwirkungen	429
4. Physiologische Rolle	429
Literatur	430
Die Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone. Von P. DIETERLE und P.C. SCRIBA. Mit 1 Abbildung	439
Einleitung	439
I. Häufigkeit der Koinzidenz von Störungen der Schilddrüsenfunktion und des Kohlenhydratstoffwechsels	440

1. Klinisch manifeste Erkrankungen	440
Immunologische und genetische Aspekte	442
2. Latente Funktionsstörungen	442
a) Glucosetoleranz bei manifester Hyperthyreose	443
b) Glucosetoleranz bei manifester Hypothyreose	443
c) Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen bei manifstem Diabetes mellitus	444
3. Pharmakologische Beziehungen	444
4. Adipositas und Schilddrüsenfunktion	445
II. Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Hormonen, die den Kohlenhydratstoffwechsel steuern	445
1. Schilddrüse und Insulin	445
a) Hyperthyreose	446
b) Hypothyreose	448
c) Insulinhypoglykämie und Schilddrüse	449
2. Wechselwirkungen zwischen Schilddrüsenhormonen und anderen diabetogenen Hormonen	449
a) Schilddrüse und Katecholamine	449
b) Schilddrüse und Cortisol	450
c) Schilddrüse und Wachstumshormon	451
d) Schilddrüse und Glucagon sowie Prolactin	452
III. Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone	452
1. Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Glucoseresorption im Darm	452
2. Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf einzelne Stoffwechselwege, die Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel haben	453
a) Atmung	453
b) Kohlenhydratstoffwechsel	454
c) Lipolyse und Fettstoffwechsel	455
d) Mineralhaushalt	456
e) Peripherer Substratumsatz	457
IV. Zusammenfassung klinisch bedeutsamer Gesichtspunkte	458
Literatur	458
Die Wirkungen der Corticosteroide auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Von H. ZIMMERMANN. Mit 2 Abbildungen	473
Einleitung	473
Regulation und Sekretion der Nebennierenrindensteroidoide	473
Funktion der Glucocorticoide im Kohlenhydratstoffwechsel	475
Nebennierenrindeninsuffizienz und Kohlenhydratstoffwechsel	478
Nebennierenrindenüberfunktion und Kohlenhydratstoffwechsel Cushing-Syndrom	479
Synthetische Steroide und Kohlenhydratstoffwechsel	483
Corticoidglucosetoleranztest	487
Glucocorticoide und Diabetes mellitus	489
Ovulationshemmer und Kohlenhydratstoffwechsel	489
Androgene und anabole Steroide und Kohlenhydratstoffwechsel	490
Literatur	491
Stoffwechselwirkungen der Katecholamine. Von A. HASSELBLATT	503
Einleitung	503
I. Wirkungen der Katecholamine auf den Stoffwechsel der Leber	506
1. Glykogen	507
2. Gluconeogenese	508
3. Fettstoffwechsel	509

II. Wirkungen der Katecholamine auf das Fettgewebe 509

III. Wirkungen der Katecholamine am Muskel 510

IV. Wirkungen der Katecholamine auf das Inselorgan der Bauchspeicheldrüse 512

V. Zusammenfassung 515

Literatur 516

Der experimentelle Diabetes. Von K.H. USADEL, U. SCHWEDES und K. SCHÖFFLING. Mit 2 Abbildungen 521

Einleitung 521

I. Diabetes und Pankreatektomie 521

1. Pankreatektomie 522

a) Pankreatektomie beim Hund 522

α) Anatomie 522

β) Operationstechnik 522

γ) Nachbehandlung 524

b) Pankreatektomie bei anderen Tierspezies 524

2. Die Houssay-Präparation 524

a) Die Hypophysektomie beim Hund 525

α) Technik der transbuccalen Hypophysektomie 525

β) Postoperative Pflege und Komplikationen 525

b) Die Präparation nach Houssay 526

α) Operationsmethode 526

β) Postoperativer Verlauf bei hypophysektomierten und pankreatektomierten Hunden 526

3. Hypophysektomie und Pankreasdiabetes bei verschiedenen Tierspezies 527

a) Niedere Tiere 527

b) Säugetiere (einschließlich Mensch) 527

α) Ratte 527

β) Hund und Katze 527

γ) Affe 528

δ) Mensch 528

II. Der chemisch induzierbare Diabetes 529

1. Diabetes nach Alloxan 529

a) Alloxan 529

α) Substituierte Alloxane 530

β) Dialursäure und Alloxantin 531

b) Alloxanempfindlichkeit verschiedener Spezies 531

α) Fische 531

β) Amphibien 532

γ) Vögel 532

δ) Säuger 532

ϵ) Mensch 533

c) Dosierung von Alloxan 533

d) Verlauf des Alloxandiabetes 535

e) Histologie des Alloxandiabetes 537

α) Inselorgan 537

β) Andere Organe 538

f) Mechanismus der Alloxanwirkung 539

2. Diabetes nach Streptozotocin 539

a) Streptozotocinempfindlichkeit verschiedener Spezies und Dosierung 540

α) Ratte 540

β) Hunde 540

γ) Rhesusaffe	540
δ) Maus	540
ε) Kaninchen	541
ζ) Meerschweinchen	541
η) Mensch	541
b) Verlauf des Streptozotocindiabetes	541
c) Histologie des Streptozotocindiabetes	542
d) Mechanismus der Streptozotocinwirkung	543
3. Diabetes durch Metallkomplexbildner	543
a) Dosierung und Verlauf	544
b) Histologie	544
4. Diabetes durch Harnsäure und Dehydroascorbinsäure	545
III. Diabetes mellitus durch andere exogene Maßnahmen	546
1. Diabetes mellitus nach Benzothiadiazinen	546
2. Diabetes mellitus nach passiver und aktiver Immunisierung mit Insulin	547
a) Diabetes mellitus nach Anti-Insulin-Serumgaben	547
α) Meerschweinchen-Anti-Insulin-Serum	547
β) Insulin-Mangel nach Anti-Insulin-Serum-Applikation	548
γ) Wirkung von Meerschweinchen-Anti-Insulin-Serum auf den Blutzuckerspiegel nach unterschiedlicher Applikationsart	549
δ) Klinik und Pathologie des Diabetes mellitus bei der Ratte nach Gabe von Meerschweinchen-Anti-Insulin-Serum (MAIS)	551
b) Diabetes mellitus nach aktiver Immunisierung mit Insulin	552
Literatur	552
Die spontan-diabetischen Tiere. Von LIESELOTTE HERBERG	561
I. Voraussetzungen für die Beurteilung von Stoffwechseluntersuchungen am Tier	561
II. Allgemeine Stoffwechselbesonderheiten spontan-diabetischer Laboratoriumstiere und spezielle Untersuchungsmethoden	562
1. Hyperglykämie	564
a) Glukosetoleranztest	564
b) Verhalten des Blutzuckers nach Kalorienreduktion oder blutzuckersteigernden Hormonen	565
2. Hyperinsulinämie	565
a) Seruminsulinbestimmung, Pankreasinsulinbestimmung, Histologie des endokrinen Pankreas	565
b) Insulinsekretion	565
c) Insulintoleranz und Insulinresistenz	568
3. Fettsucht	568
a) Fettverteilungstypen	568
b) Untersuchungen zur Zellularität des Fettgewebes	569
III. Speziespezifische Stoffwechselbesonderheiten spontan-diabetischer Laboratoriumstiere	570
1. Die gelbe fettsüchtige Maus	570
2. Die Obesitas-Maus	574
3. Die Diabetes-Maus	583
4. Die Adipositas-Maus	588
5. Die japanische fettsüchtige Maus	589
6. Die Zucker-Ratte	591
7. Die Neuseeländische fettsüchtige Maus	595
8. Der Chinesische Hamster	598
9. Die Stachelmaus	602
10. Die Sandratte	606
11. Der Mongolische Gerbil	607
12. Der Tuco-tuco	608

13. Die afrikanische Weißschwanzratte	609
14. Die Wellesly hybride-Maus	609
IV. Schlußbetrachtungen	610
Literatur	612
Die Genetik des idiopathischen Diabetes. Von GERHARD JÖRGENSEN. Mit 8 Abbildungen	637
Einleitung	637
1. Zwillingsuntersuchungen	639
2. Familienuntersuchungen	642
3. Blut- und Serumgruppen	646
a) ABO-Blutgruppen	646
d) Rhesusfaktoren (D-System)	651
c) ABH-Secretortypen	651
d) M/N-Faktoren	651
e) System Lewis (Le-System)	652
f) Kell-System (K-System)	652
g) Haptoglobine	652
h) Gc-Faktoren (group specific components)	653
i) GM-Gruppen	653
j) Ag-Faktor	654
k) Lp-Faktor (Lipoproteinfaktor nach BERG)	654
l) HL-A-System	654
4. PTC-Schmeckfähigkeit und Diabetes mellitus	655
5. Hautleistensystem und Diabetes mellitus	656
6. Formale Genetik	657
7. Welcher Art sind die exogenen diabetogenen Faktoren?	664
Literatur	670
Die Epidemiologie des Diabetes. Von R.J. JARRETT und H. KEEN. Mit 2 Abbildungen	679
Einführung	679
a) Definition und Kriterien	679
b) Screening-Methoden (Suchteste)	680
c) Epidemiologie und klinische Typisierung	680
Historische Bemerkungen	681
a) Schätzungen, die auf dem Glykosurie-Suchtest beruhen	682
b) Schätzungen, die auf Blutzuckerbestimmung beruhen	682
Nordamerika	685
Vergleichende Untersuchungen auf internationaler Basis	685
Die Neu-Seeland- und die Cook-Insel-Maori	686
Trinidad und Süd-Afrika	686
Australien	687
Alter, Remissionen und Reproduzierbarkeit	687
Der insulinbedürftige juvenile Diabetes	689
Folgerungen	690
Addendum	690
Literatur	692
Die Ätiologie und Pathogenese des Diabetes. Von EROL CERASI und ROIF LUFT. Mit 11 Abbildungen	695
I. Insulinantagonismus	695
II. Die Insulinresistenz	696
III. Die defekte Insulinsynthese	697

IV. Die defekte Insulinfreisetzung	697
V. Der Diabetes als primäre Kapillarerkrankung	709
VI. Der Diabetes als Autoimmunerkrankung	710
VII. Diabetes und Virusinfektion	711
Literatur s.S. 716	
Das Wachstumshormon und die Entwicklung der diabetischen Gefäßkrankheit. Von EROL CERASI und ROLF LUFT	713
I. Die Somatomedine	714
II. Schlußfolgerungen	715
Literatur	716
Die Diagnostik des Diabetes. Von A. ENGLHARDT. Mit 2 Abbildungen	721
I. Allgemeines	721
1. Allgemeine diagnostische Kriterien	721
Definition	722
2. Die Laboratoriumsmethoden	722
3. Klassifizierung und Definition des Diabetes	722
II. Untersuchungsmethoden	723
1. Allgemeines	723
a) Die Wahl der Methode	723
b) Indikationen	724
2. Methoden zur Blutzuckerbestimmung	725
a) Die Technik der Blutentnahme	725
b) Die Wahl der Methode zur Glukosebestimmung	726
Vergleich der Methoden zur Blutzuckerbestimmung	727
c) Die einzelnen Methoden	727
d) Glukose-Bestimmungen mit dem Autoanalyser	730
3. Die Harnzuckerbestimmung	731
a) Qualitative Untersuchung	731
b) Die semiquantitative Harnzuckerbestimmung	731
c) Die quantitative Harnzuckerbestimmung	732
4. Diagnostik des Diabetes durch Bestimmung der Blutglukose und durch Glukosetoleranzproben	733
a) Der manifeste Diabetes	733
b) Der latente Diabetes	734
α) Allgemeines	734
β) Die orale Glukosebelastung	734
γ) Die intravenöse Glukosebelastung	742
δ) Der Cortison-Glukose-Toleranz-Test	742
ϵ) Der Tolbutamid-Test	742
Spezielle Untersuchungen zur Diabetesdiagnostik	743
5. Die Insulin-Reserve	743
Literatur	745
Einteilung und Vorstadien des Diabetes mellitus. Von K. JAHNKE	753
I. Einteilung der Diabetes-Stadien	753
1. Einführung	753
2. Definitionen (WHO)	754
II. Die Vorstadien des Diabetes mellitus (Protodiabetes)	755
1. Prädiabetes	755

a) Kohlenhydratstoffwechsel	755
b) Fettstoffwechsel	756
c) Insulinsekretion	756
d) Insulin-Antagonisten	757
e) Vaskuläre Befunde	757
f) Zusammenfassung	758
2. Potentieller Diabetes	758
a) Definition und Vorkommen	758
b) Genetische Diabetesbelastung	759
c) Schwangerschaftskomplikationen	760
d) Störungen des Fettstoffwechsels	761
3. Latenter Diabetes	763
a) Definition und Kriterien	763
b) Diagnostische Probleme	764
4. Subklinischer Diabetes	765
a) Definition und Kriterien	765
b) Klinische Aspekte	766
Literatur	767
Klinik des Diabetes mellitus. Von K. JAHNKE. Mit 4 Abbildungen	773
I. Definitionen und Kriterien des klinischen Diabetes mellitus	773
II. Klassifikation	774
1. Einteilung nach der Ätiologie	774
a) Der primäre Diabetes mellitus	775
b) Der sekundäre Diabetes	776
2. Einteilung nach dem Manifestationsalter	776
3. Einteilung nach dem Schweregrad	777
III. Vorkommen	778
IV. Symptome	780
1. Symptome der akuten Phase	780
2. Symptome der chronischen Phase	781
V. Klinische Diabetes-Typen	783
1. Der juvenile Diabetes-Typ	783
2. Der Erwachsenen-Diabetes-Typ	785
a) Insulin-Sekretionsstarre	786
b) Hyperinsulinämie	786
3. Sonstige Typisierungen	787
a) „Altersdiabetes“	788
b) Diabetes des Neugeborenen und des jungen Säuglings	788
c) Typ J (Jamaican)-Diabetes	788
VI. Labiler Diabetes – Brittle Diabetes	789
1. Definition und Vorkommen	789
2. Symptome und Befunde	789
3. Ursachen	790
4. Therapeutische Prinzipien	794
VII. Verlauf des Diabetes	795
1. Progressionen	796
2. Remissionen	797
VIII. Besondere Syndrome mit Diabetes mellitus	803
1. Lipotrophischer Diabetes	803
2. Werner-Syndrom	806
3. Ataxia teangiectasia und Diabetes mellitus	807

4. Perniziöse Anämie und Diabetes mellitus	808
5. Andere Syndrome	808
Literatur	809
Der kindliche Diabetes. Von HEINZ HUNGERLAND und MARGARETE MÖLLERING. Mit 3 Abbildungen	821
I. Ätiologie	821
II. Diagnose	822
1. Klinische Symptome	822
2. Belastungsproben zur Klärung der Diagnose	823
III. Stadien des Diabetes mellitus	824
1. Prädiabetes	824
2. Latenter Diabetes	825
3. Asymptomatischer Diabetes	825
4. Manifester Diabetes mellitus	825
IV. Verlauf des Diabetes mellitus	825
1. Initialphase	825
2. Remissionsphase	826
3. Entwicklung des ausgeprägten Diabetes, stabile Phase	826
4. Pubertätsphase	827
5. Adoleszenzphase	827
V. Pathologie der Inselzellen des diabetischen Kindes	827
VI. Therapie	828
1. Insulinbehandlung	828
Nebenwirkungen der Insulintherapie	829
a) Lipodystrophie	829
b) Insulinallergie	830
c) Insulinresistenz	831
2. Orale Antidiabetika	831
a) Sulfonylharnstoffe	831
b) Biguanide	831
3. Diätetische Behandlung	832
a) Strenge Diät	832
b) Geregelt Diät	832
c) Freie Diät	832
d) Kalorienbedarf	833
4. Einfluß der Muskeltätigkeit	835
5. Ambulante Betreuung des diabetischen Kindes	835
VII. Coma diabeticum	836
VIII. Behandlung des Coma diabeticum	837
1. Substitution des Insulins	837
2. Substitution des Wassers und der Elektrolyte	837
a) Natrium-Bicarbonat-Zufuhr	839
b) Kalium-Zufuhr	839
IX. Differentialdiagnose des Coma diabeticum	839
X. Hypoglykämie	840
XI. Dauerschäden nach Hypoglykämie	840
XII. Sonderformen des Diabetes mellitus	841
1. Transitorischer Diabetes mellitus des Säuglings	841
2. Diabetes mellitus des Säuglings	842

3. Pseudo-Diabetes mellitus	843
4. Mauriac-Syndrom	843
5. Diabetes mellitus und Prader-Labhart-Willi-Syndrom	844
6. Diabetes mellitus und Mucoviscidose	845
XIII. Entwicklung des diabetischen Kindes	845
1. Schulausbildung	846
2. Beruf	846
3. Spätschäden	847
Literatur	848
Gravidität und Diabetes. Von J.J. HOET	855
Einleitung	855
I. Die Schwangerschaft der insulinbedürftigen Diabetikerin	857
1. Medizinische Aspekte der diabetischen Schwangerschaft	857
a) Die Einwirkung der Schwangerschaft auf das Überleben der Mutter	857
b) Die Einwirkung der Schwangerschaft auf die Komplikationen des Diabetes	857
α) Die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Retinopathie	858
β) Die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Nephropathie	858
γ) Die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Gefäßkomplikationen	859
c) Die Auswirkungen der Schwangerschaft auf die Diabeteseinstellung	860
2. Geburtshilfliche Aspekte der diabetischen Schwangerschaft	861
a) Die mütterlichen Komplikationen	861
α) Die Toxaemie und die Eklampsie	861
β) Das Hydramnion	861
b) Die foetalen Komplikationen	862
α) Die Aborte	862
β) Die perinatale Mortalität	862
γ) Die Totgeburten und die Todesfällen bei Neugeborenen	862
δ) Die Todesfälle nach der Geburt	862
e) Die Makrosomie	863
ζ) Das hypotrophe Neugeborene	864
3. Faktoren, die die Entwicklung der diabetischen Schwangerschaft beeinflussen	864
a) Die mütterlichen Faktoren ohne schwere Auswirkungen	865
b) Die mütterlichen Faktoren, die die Entwicklung der diabetischen Schwangerschaft be- einträchtigen	865
α) Die nicht korrigierbaren, diabetesabhängigen Faktoren	865
β) Die der Behandlung zugänglichen Faktoren	866
Schlußfolgerungen	866
4. Die Diabetesbehandlung während der Schwangerschaft	867
a) Die Behandlung der Frau ohne sekundäre Komplikationen	868
α) Die Stoffwechselkontrolle	868
β) Die Diät	869
γ) Die Ruhe	869
δ) Der Augenblick der Entbindung	870
b) Die Behandlung der Schwangerschaft beim Vorliegen sekundärer Komplikationen	871
c) Die Art der Entbindung	871
d) Die Diabetesbehandlung während der Entbindung	871
e) Sonstige Therapiemaßnahmen	872
α) Die Zufuhr von Oestrogenen und von Progesteron	872
β) Die Therapie mit Antihypertensiva und Diuretica	872
γ) Die Vitaminbehandlung	873
II. Die Schwangerschaft der Frau mit latentem Diabetes	873
1. Das Risiko des latenten Diabetes während der Schwangerschaft	874
a) Die pathologischen Veränderungen beim Foeten, die an einen latenten Diabetes denken lassen sollten	875

α) Das Übergewicht des Neugeborenen	875
β) Das hypotrophe Kind	875
γ) Der perinatale Tod	875
δ) Die Aborte	875
ε) Die angeborenen Mißbildungen	875
ζ) Die biochemischen Anomalien beim Neugeborenen	876
η) Die histologischen Anomalien	876
b) Mütterliche Veränderungen, die auf einen latenten Diabetes hinweisen	877
α) Die Toxaemie	877
β) Das Hydramnion	877
γ) Die mütterliche Fettleibigkeit	877
δ) Die Hyperlaktation	877
2. Das Risiko latenter Diabetikerinnen, nach pathologischen Schwangerschaften einen Diabetes zu entwickeln	878
3. Diagnostische Methoden zur Abklärung des Schwangerschaftsdiabetes	878
4. Die Behandlung des latenten Diabetes während der Schwangerschaft	880
α) Die Diät	880
β) Die Insulinbehandlung	881
γ) Die vorzeitige Entbindung	881
δ) Verschiedene Behandlungsmaßnahmen	881
5. Die Zukunft der Kinder diabetischer Mütter	882
Schlußfolgerungen	882
Literatur	883
Sachverzeichnis	886

Die Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone

Von

P. DIETERLE und P.C. SCRIBA

Mit 1 Abbildung

Einleitung

Bereits in den ersten Mitteilungen über die Hyperthyreose wiesen GRAVES (1835) und VON BASEDOW (1840) auf die Beziehung dieser Erkrankung zum Diabetes mellitus hin. In der älteren Literatur wurde zunächst auf die häufig zu beobachtende Glucosurie bei der Hyperthyreose aufmerksam gemacht (KRAUS u. LUDWIG, 1891; JOSLIN u. LAHEY, 1928). Später beschrieben verschiedene Autoren die Koinzidenz einer Hyperthyreose mit einem manifesten Diabetes mellitus (ABT, 1962; BANSI, 1955; FALTA, 1944; FITZ, 1921; FOSTER u. LOWRIE, 1938; HOLST, 1921; JOHN, 1932 u. 1940; JOSLIN u. LAHEY, 1928; LERMAN u. MEANS, 1932; PERLMAN, 1961; OBERDISSE u. KLEIN, 1967; REGAN u. WILDER, 1940; ROOT u. BRADLEY, 1959; SATTLER 1909, SCHIECHE u. REISTEL, 1969; WILDER, 1926).

HOUSSAY (1944a, 1946) griff Untersuchungen von BARONOFF (1922) erneut auf und zeigte an teilpankreatektomierten Tieren, daß die Gabe von Schilddrüsenhormonen einen Diabetes induziert, der auch nach Beendigung der Schilddrüsenhormongabe bestehen blieb. Die vorherige Thyreoidektomie an den teilpankreatektomierten Tieren konnte einen bleibenden Diabetes mellitus verhindern (HOUSSAY, 1946). Damit schien der diabetogene Einfluß von Schilddrüsenhormonen bewiesen.

Trotz der eindeutigen Ergebnisse von HOUSSAY besteht über die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel in der menschlichen Pathologie keineswegs Klarheit. Bei der von HOUSSAY aufgezeigten diabetogenen Wirkung von Schilddrüsenhormonen müßte die Häufigkeit eines manifesten Diabetes mellitus bei der Hyperthyreose sehr groß sein. Die Häufigkeit (s.u.) einer Zuckerkrankheit bei der Schilddrüsen-Überfunktion übersteigt aber kaum die Morbiditätsrate des Diabetes in der Gesamtbevölkerung.

Natürlich sind die Befunde HOUSSAYS nicht ohne weiteres mit der menschlichen Hyperthyreose zu vergleichen. HOUSSAY verminderte in seinen Untersuchungen durch Teilpankreatektomie künstlich die Insulinreserve. Ein funktionstüchtiges Inselorgan wäre aber durchaus in der Lage, eine diabetogene Noxe durch Mehrsekretion von Insulin zu überwinden. So kennen wir den adaptativen Hyperinsulinismus beim Cushing-Syndrom oder bei der Akromegalie. Erkrankt jedoch ein Praediabetiker, also ein Mensch mit primär verringerter Insulinkapazität, an einer Hyperthyreose, so ähneln die Verhältnisse den künstlich erzeugten von HOUSSAY. Eine diabetische Erbanlage wird bei 25% der Menschen vermutet (CERASI u. LUFT, 1967). Im Einzelfall wissen wir jedoch nicht, ob ein Gesunder oder

ein Prädiabetiker von einer Schilddrüsenerkrankung betroffen wird. Dies mag eine Teilursache für die häufig widersprüchlichen Befunde beim Menschen sein.

Auch die Literatur zum Wirkungsmechanismus von Schilddrüsenhormonen zeichnet sich durch Widersprüchlichkeit und Uneinheitlichkeit aus. Im Tierexperiment werden meist pharmakologische Dosen von Schilddrüsenhormonen verwendet, was zu hohen Blutspiegeln führt, wie sie beim Menschen selbst in der thyreotischen Krise nicht annähernd erreicht werden. Schilddrüsenhormone haben aber eine ambivalente Wirkung. Pauschal stimulieren Schilddrüsenhormone in niedriger, physiologischer Dosierung anabole Prozesse, in hoher, pharmakologischer Dosis jedoch katabole Prozesse.

I. Häufigkeit der Koinzidenz von Störungen der Schilddrüsenfunktion und des Kohlenhydratstoffwechsels

1. Klinisch manifeste Erkrankungen

Die Literatur zum Thema „Diabetes und Schilddrüsenhormone“ umfaßt eine Fülle von ernst zu nehmenden Arbeiten; die praktisch-klinische Bedeutung dieses Themas ist aber wohl doch begrenzt. Das wird deutlich, wenn wir uns zunächst mit der Häufigkeit des manifesten Diabetes mellitus bei Hyper- bzw. Hypothyreose beschäftigen.

Bei 644 Patienten mit *Hyperthyreose* fand OBERDISSE und KLEIN (1967) in 2,7% der Fälle einen manifesten Diabetes mellitus. Das ist wohl nicht viel mehr als die Spontan-Häufigkeit des Diabetes mellitus. Früher wurde eine höhere Diabetes-Häufigkeit (JOSLIN u. LAHEY, 1928) angegeben, was nach BASTENIE (1971) auf die früher schwierigere Behandlung der Hyperthyreose und deren dadurch längere Dauer zurückzuführen ist. Ferner scheint der manifeste Diabetes mellitus bei Knotenstruma mit Hyperthyreose häufiger als bei Hyperthyreose mit diffuser Struma vorzukommen (REGAN u. WILDER, 1940), was wohl auf das höhere Alter der Patienten mit Knotenstruma zu beziehen ist. Hinzu kommt, daß das weibliche Geschlecht sowohl von der Hyperthyreose als auch vom Diabetes häufiger betroffen wird. Bei den 5 Zuckerkranken unter 322 Hyperthyreosen im Krankengut BANSIS (1955) handelte es sich ausschließlich um Frauen. OBERDISSE und KLEIN (1967) berichten ebenfalls über die Häufigkeit einer Koexistenz beider Erkrankungen bei Frauen. Auch Angaben, welche Krankheit sich zuerst manifestiert, gehen auseinander. Während SATTLER (1909) die Hyperthyreose fast stets als Ersterkrankung beschreibt, betonen ROOT und BRADLEY (1959), daß sich ein Diabetes in der überwiegenden Mehrzahl vor der Hyperthyreose manifestiert. Auch KREINES *et al.* (1965) beschrieben bei ihren 51 Patienten mit Hyperthyreose einen manifesten Diabetes stets als Ersterkrankung. Bei den 17 Diabetesfällen unter 644 Hyperthyreosen im Krankengut von OBERDISSE und KLEIN (1967) war in einem Drittel der Diabetes vor der Hyperthyreose, in einem Drittel die Hyperthyreose vor der Zuckerkrankheit vorhanden und im letzten Drittel manifestierten sich beide Erkrankungen gleichzeitig.

Unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechtes und der Erbanlage für beide Erkrankungen sehen OBERDISSE und KLEIN im Zusammentreffen von Hyperthyreose und Diabetes nur eine zufällige Koinzidenz und keinen echten Zusammenhang. Für diese Annahme spricht, daß sich die Stoffwechsellaage eines manife-

sten Diabetes auch nach Behandlung der Hyperthyreose nicht oder nur geringfügig bessert (KREINES *et al.*, 1965; OBERDISSE u. KLEIN, 1967; ROOT u. BRADLEY, 1959). Andererseits wird aber auch eine deutliche Besserung der Stoffwechsellaage nach Überführen einer Hyperthyreose zur Euthyreose beschrieben (ABT, 1962; ELLER *et al.*, 1960; RINKOFF *et al.*, 1954). Bei Behandlung der Hyperthyreose kann es also zu einer Besserung des Diabetes mellitus kommen, der Insulinbedarf nimmt aber keineswegs in allen diesen Fällen ab (FRASER, 1960). Nur in Einzelfällen beobachtete man schwerste diabetische Stoffwechsellentgleisungen bei Thyreotoxikose (BASTENIE, 1971; SINGH u. SRIVASTAVA, 1968). Übrigens sind frühere Versuche, schwer einstellbare Diabetiker durch totale Thyreoidektomie zu behandeln, wegen einer meist nur vorübergehenden Stoffwechselfesserung vollkommen verlassen worden (RUDY *et al.*, 1935; WILDER *et al.*, 1933 und 1934).

Bei einer *Hypothyreose* soll ein manifester Diabetes mellitus zu den Seltenheiten gehören. In der Literatur gibt es eine Reihe von Einzelkasuistiken über diese Doppelerkrankung (BERNSTEIN, 1948; GLICK, 1961; IVERSEN, 1950; KELLEN, 1956a; MEANS *et al.*, 1963; RUPP *et al.*, 1955; SCHIECHE, 1966; SCHIMKE u. GRÜTTERS, 1966, SMITH u. GILLILAND, 1961; WERNER, 1962; WILDER, 1926). BASTENIE (1971) fand allerdings bei 80 Patienten mit Hypothyreose elfmal einen manifesten Diabetes mellitus. Ältere Berichte, z.B. von IVERSEN (1950), RUPP (1955) sowie SCHIMKE und GRÜTTERS (1966) zeigten, daß bei gleichzeitigem Myxoedem und Diabetes nach Schilddrüsenhormon-Therapie eine Verschlechterung des Diabetes mellitus zu beobachten ist. BASTENIE (1971) fand diesen sog. Thyreo-Diabetes nur bei 2 Myxoedem-Patienten, während 7 Diabetiker bei der Behandlung ihres Myxoedems mit Schilddrüsenhormonen keine Steigerung des Insulinbedarfs erkennen ließen. JOSLIN *et al.* (1959) beobachteten, daß selbst schwer ketoazidotische Diabetiker in der Myxoedem-Krise keine Besserung ihrer Stoffwechselsituation erkennen ließen. Eine Hypothyreose beim Diabetes mellitus soll die diabetischen Spätkomplikationen hintanhaltend (GLICK, 1961; SMITH u. GILLILAND, 1961).

Fragen wir nun umgekehrt nach der Häufigkeit von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei *manifestem Diabetes mellitus*. BASTENIE (1971) zeigte in seinem Beitrag zum Handbuch von PFEIFFER, daß eine Hyperthyreose bei Diabetikern der Universitätsklinik ($9^0/_{00}$), aber auch bei Diabetikern einer allgemeinen Klinik ($6^0/_{00}$), häufiger beobachtet wird als Hyperthyreose ($0,5^0/_{00}$) bzw. Diabetes mellitus allein. Auch eine Hypothyreose wird bei Diabetikern häufiger als bei Allgemein-Kranken gefunden (BASTENIE, 1971).

Weitere Literatur: Bei einem primär diabetischen Krankengut wird die Häufigkeit einer Hyperthyreose mit 0,5% bis 1,6% angegeben (FALTA, 1944; FOSTER u. LOWRIE, 1938; JOSLIN *et al.*, 1959; OBERDISSE u. KLEIN, 1967; ROOT u. BRADLEY, 1959; PIRART, 1965). Lediglich SCHIECHE und REISTEL (1969) berichten in einem Krankengut von 290 Diabetikern über das Auftreten einer Hyperthyreose in 8,3%. Die Häufigkeit der Hyperthyreose beim Diabetes wurde aber von JOSLIN *et al.* (1959) und PIRART (1965) an einem wesentlich größeren Krankengut erhoben. In Einzelkasuistiken wurde auf das seltene Zusammentreffen einer thyreotoxischen Krise mit einem Coma diabeticum aufmerksam gemacht (HANSCOM u. RYAN, 1957; LAKIN *et al.*, 1961; TROEN *et al.*, 1951). — Auf die Seltenheit einer Doppelerkrankung von Hypothyreose und Diabetes mellitus wurde bereits verwiesen. Bei 52 500 Diabetikern beobachteten JOSLIN *et al.* (1959) nur in 15 Fällen ($=0,03\%$) eine Hypothyreose. Bei einem wesentlich kleineren Krankengut wurde von anderen Autoren der Prozentsatz einer Hypothyreose bei Diabetes mellitus höher angegeben (BARON, 1955; HECHT u. GERSHBERG, 1968; PIRART, 1965; WEINSTEIN, 1932).

Man wird jedoch bei diesen Häufigkeiten von um oder unter 1% wiederholen dürfen, daß die praktisch klinische Relevanz der Assoziation dieser manifesten Erkrankungen wohl gering ist.

Immunologische und genetische Aspekte

Herausstellen muß man wohl heute die Bedeutung des Nachweises *thyreoidaler Antikörper* bei Diabetes mellitus. Zwei neuere Arbeiten (NISSLEY *et al.*, 1973; NERUP u. BINDER, 1973) bestätigten kürzlich, daß positive thyreoidale Antikörper bei Diabetes mellitus in ca. 20% der Fälle im Vergleich zu 3% bei Kontrollen beobachtet werden. Dieser Befund sollte einmal den Kliniker dazu veranlassen, nach anderen sog. Autoimmunerkrankungen, z.B. einer Perniciosa (BRIDGMAN, 1971; KANAGHINIS *et al.*, 1973) zu suchen. Aber neben dieser praktischen Konsequenz ergeben sich hier Ansatzpunkte für Spekulationen bezüglich einer gemeinsamen pathogenetischen Wegstrecke beider Erkrankungen, etwa im Sinne der „Autoimmunpolyendokrinopathie“.

Weitere Literatur: PETTIT *et al.* (1961) machten auf ein signifikant häufigeres Auftreten von Thyreoglobulin-Antikörpern bei Diabetikern aufmerksam. Diese Befunde wurden später bestätigt (LANDING *et al.*, 1963; MARET u. BERTHAUX, 1965; MOORE *et al.*, 1963; SIMKINS, 1968). Bei 2 von 11 diabetischen Kindern mit klinischer Euthyreose, die aus anderer Ursache verstorben waren, fanden LANDING *et al.* (1963) bei der Autopsie eine chronische Thyreoiditis. Dieser Prozentsatz einer histologisch gesicherten Thyreoiditis entsprach in etwa der Häufigkeit von Thyreoglobulin-Antikörpern bei Diabetikern im gleichen Lebensalter. IRVINE *et al.* (1970) fanden Schilddrüsen-Antikörper besonders häufig bei jugendlichen Insulin-pflichtigen Diabetikern. Da beim jugendlichen Diabetes häufig eine lymphozytäre Infiltration in den Langerhansschen Inseln beobachtet wird, diskutieren IRVINE *et al.* die Möglichkeit einer gemeinsamen Autoimmunerkrankung für den Diabetes und Schilddrüsen-erkrankungen.

Dieses Arbeitsgebiet erfreut sich zur Zeit erheblicher neuer Aufmerksamkeit. Man hat durch neue immunologische Techniken jetzt auch die Untersuchung zellulärer Immunmechanismen eingeschlossen (HELMKE u. FEDERLIN, 1974). NISSLEY *et al.* (1973) schlossen aus der größeren Antikörper-Häufigkeit bei Verwandten antikörperpositiver jugendlicher Diabetiker im Vergleich zu den Antikörper-Befunden bei den Verwandten antikörpernegativer jugendlicher Diabetiker auf die genetische Heterogenität des Insulinmangeldiabetes. Bei Thyreoiditis (BODE *et al.*, 1973) und bei jugendlichem Diabetes wird zur Zeit die Assoziation mit bestimmten HL-A-Antigenen geprüft, um eventuell Aufschluß über die Lokalisation für die Vererbung des jugendlichen Diabetes mellitus bedeutsamer Gene zu erhalten.

Obwohl das Zusammentreffen einer Hyperthyreose mit einem Diabetes mellitus vielleicht auf einer zufälligen Koinzidenz beruht, gibt es Stimmen, die schon länger eine gemeinsame *genetische* Beziehung zwischen beiden Erkrankungen diskutieren. Dieser Gedanke wurde erstmals von ALTHAUSEN (1940) aufgeworfen. KREINES *et al.* (1965) und PERLMAN (1961) belegen diese Theorie mit der Häufigkeit eines Diabetes mellitus bei Verwandten von Hyperthyreosekranken (33 bzw. 36%). KREINES *et al.* machten schließlich darauf aufmerksam, daß ihre hyperthyreoten Frauen, die keine Störung der Glucosetoleranz zeigten, in 9,7% überschwere Kinder entbunden hatten. Als weiterer Beweis für eine gemeinsame genetische Beziehung wird das Vorkommen eines Diabetes und einer Hyperthyreose bei eineiigen Zwillingen angeführt (BIRKLE, 1953; DANOWSKI, 1962; JOHN, 1932; REGAN u. WILDER, 1940; WERNER, 1962).

2. Latente Funktionsstörungen

Bisher wurden klinisch manifeste Erkrankungen abgehandelt, die wir ruhig als die Spitze des Eisberges bezeichnen dürfen, um uns nun den subklinischen oder *latenten Störungen* zuzuwenden.

a) Glucosetoleranz bei manifester Hyperthyreose

Die Literatur zu diesem Thema zeichnet sich leider durch die Widersprüchlichkeit der Befunde verschiedener Autoren aus. Während ein manifester Diabetes bei der Hyperthyreose kaum häufiger beobachtet wird, als es dem Zufall entspräche, liegen die Verhältnisse anders im Hinblick auf Glucosetoleranzstörungen. Von der Mehrzahl der Autoren wird eine gestörte Glucosetoleranz nach *oral*er Glucosebelastung beschrieben (AMATUZIO *et al.*, 1954; AVOGARO *et al.*, 1965; BALFOUR u. SPRAGUE, 1949; BAUMGARTEN, 1953; CRAWFORD, 1940; DANOWSKI, 1962; DAWEKE *et al.*, 1965 und 1970; DOAR *et al.*, 1969; HALES u. HYAMS, 1964; KELLEN, 1956a und b; KREINES *et al.*, 1965; MARKS *et al.*, 1960; SANGER u. HUN, 1922; TRISOTTO *et al.*, 1969; WOEBER *et al.*, 1966). Die gestörte Toleranz nach oraler Applikation von Glucose wird meist mit der beschleunigten Resorption von Dextrosen im Darm in Zusammenhang gebracht. Im Vergleich zu Gesunden zeigen aber Hyperthyreosekranke meist einen verspäteten Glucosepeak nach oraler Belastung (DOAR *et al.*, 1969; HALES u. HYAMS, 1964; HANN, 1969; KREINES *et al.*, 1965; MARKS *et al.*, 1960; WOEBER *et al.*, 1966), was sich nicht mit einer beschleunigten Glucoseresorption im Darm vereinbaren läßt. Auch berichten die meisten Autoren bei oraler Belastung über einen verzögerten Glucoseabfall und gerade nicht nur über einen initialen Glucosepeak, was also einem latenten Diabetes entspricht.

Die Hoffnung auf eine Lösung des Problems durch Umgehung der physiologischen Resorptionsstätte mittels der *intravenösen* Glucosebelastung wurde nicht erfüllt. Die im Tierexperiment beobachtete beschleunigte Glucoseelimination nach intravenöser Glucosezufuhr (MIRSKY u. BROH-KAHN, 1936) wurde für den Menschen nur von LAMBERG (1965) bestätigt. ANDREANI *et al.* (1970a), ELRICK *et al.* (1961), sowie MACHO (1958) fanden eine normale Stoffwechsellage nach intravenöser Glucosebelastung, während wiederum andere Autoren bis zu einer Häufigkeit von 50% einen asymptomatischen Diabetes mellitus nach intravenöser Glucosebelastung bei der Hyperthyreose beschrieben (AMATUZIO *et al.*, 1954; DAWEKE *et al.*, 1965 und 1970; DIETERLE *et al.*, 1969; DOAR *et al.*, 1969; HOFMANN *et al.*, 1971). Schilddrüsenhormongabe bei Gesunden führte dagegen zu keiner Störung der Glucosetoleranz (DANOWSKI *et al.*, 1964b; STAMP *et al.*, 1969), was auch für den Menschen zeigt, daß experimentelle Zufuhr von Schilddrüsenhormonen u.a. hinsichtlich Dosis und Dauer nicht mit spontaner Hyperthyreose gleichgesetzt werden sollte.

Zieht man alle diese Berichte zusammen, so sind etwa 40% verminderte Glucosetoleranz mehr als die Zahl der genetisch diabetisch Belasteten in einer normalen Bevölkerung.

b) Glucosetoleranz bei manifester Hypothyreose

Bei der so seltenen Manifestation einer Zuckerkrankheit bei der Hypothyreose ist es um so erstaunlicher, daß übereinstimmend bei oraler und intravenöser Glucosebelastung häufig eine verminderte Glucosetoleranz gefunden wurde (AVOGARO *et al.*, 1965; ANDREANI *et al.*, 1970a und b, 1974; DIETERLE *et al.*, 1969; ELRICK *et al.*, 1961; HALMI *et al.*, 1959; HANN, 1969; KATSILAMBROS *et al.*, 1971; LAMBERG, 1965; MACHO, 1958; MENZINGER *et al.*, 1970; RAPTIS *et al.*, 1970a und b). Die gestörte Glucosetoleranz bei der Hypothyreose wird mit dem verminderten Glucoseabbau und mit einer Insulinresistenz in Zusammenhang gebracht (s.u.). Nach Substitution normalisiert sich der gestörte Kohlenhydratstoffwechsel nach einigen Berichten (HALMI *et al.*, 1958; RAPTIS *et al.*, 1970a),

wobei im Hinblick auf das Verhalten hypothyreoter Diabetiker (s.o.) unter Schilddrüsenhormon-Therapie mit erheblicher individueller Variabilität zu rechnen ist.

Anmerkung: *Manifeste* Erkrankungen im Sinne einer Hyperthyreose oder Hypothyreose werden in der Regel doch relativ schnell erkannt und einer spezifischen Behandlung zugeführt. Auch deswegen haben diese Erkrankungen wohl nur in Einzelfällen einen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf einer Kohlenhydratstoffwechselstörung im Sinne des Diabetes mellitus. Um so wichtiger wäre es, die Frage zu beantworten, welchen Einfluß *latente* Schilddrüsenfunktionsstörungen haben könnten. Für die blande endemische Struma konnte gezeigt werden (PICKARDT *et al.*, 1972, 1974), daß 10 bis 20% der Patienten eine latente Hypothyreose haben, wenn man das Kriterium erhöhter TSH-Spiegel nach intravenöser TRH-Belastung zugrundelegt. Damit erhebt sich die bislang nicht beantwortete Frage, was nun eine klinisch latente Hypothyreose von jahrelanger Dauer für die Glucosetoleranz bedeutet.

c) Latente Schilddrüsenfunktionsstörungen bei manifestem Diabetes mellitus

ROTHENBUCHNER *et al.* (1972) untersuchten die *TSH-Sekretion* bei *juvenilen Diabetikern*. Die Gruppe fand bei diesen insulinpflichtigen Diabetikern im Vergleich zur normalen TSH-Antwort bei TRH-Belastung doch häufig erhöhte Anstiege der TSH-Sekretion. WEEKE und HANSEN (1974) fanden hingegen völlig normale TSH-Antworten auf die intravenöse TRH-Belastung, was zugleich gegen eine primäre Schilddrüsenfunktionsstörung spräche und ferner von den Autoren als Indiz gegen eine generelle hypothalamische Fehlfunktion bei jugendlichem Diabetes mellitus gewertet wird. — Über Veränderungen der Schilddrüsenhormon-bindenden Serumproteine bei „schwerem“ Diabetes mellitus berichteten kürzlich SLAVNOV *et al.* (1974).

3. Pharmakologische Beziehungen

Bisher ist wenig über die pharmakologische Beeinflussung der Schilddrüse durch Antidiabetika, bzw. Insulin (s.u.), sowie die Beeinflussung der Glucosetoleranz durch antithyreoidale Medikamente bekannt geworden. Wegen einer gewissen praktischen Bedeutung soll hier auf die Sulfonylharnstoffderivate eingegangen werden.

Trat eine Hypothyreose im Verlauf eines mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetes mellitus auf, so mußte an die Möglichkeit einer iatrogenen, d.h. medikamentös induzierten Schilddrüsen-Unterfunktion gedacht werden. Carbutamid bewirkt im Tierexperiment eine Schilddrüsenvergrößerung mit verminderter Funktion (ACHELIS u. HARDEBECK, 1955; BROWN u. SOLOMON, 1956 u. 1958; MILLER u. DULIN, 1956). Auch beim Menschen wurde für Carbutamid eine strumigene Wirkung mit verminderter Schilddrüsenfunktion beschrieben (BROWN u. SOLOMON, 1956; MCGAVACK *et al.*, 1953 und 1957; SEEGER *et al.*, 1957). Die heute hauptsächlich verwendeten Sulfonylharnstoffe — Tolbutamid und Chlorpropamid — für Glibenclamid liegen noch wenige Untersuchungen vor (RAPTIS *et al.*, 1974) — ließen auch nach Langzeit-Behandlung keine antithyreoidale Wirkung erkennen (BALODIMOS *et al.*, 1966; BEASER, 1964; BIBERGEIL *et al.*, 1967; BREWSHER *et al.*, 1968; BURKE *et al.*, 1967; CERVANTES-AMEZCUA *et al.*, 1965). Tolbutamid und Chlorpropamid bewirken aber eine Erniedrigung des proteingebundenen Jods (PBI) im Serum (HAMWI *et al.*, 1959; HUNTON *et al.*, 1965; PORTIOLI u. ROCCHI, 1969; SKINNER *et al.*, 1959). Lediglich HUNTON *et al.* (1965) beobachteten häufig die Entwicklung einer Hypothyreose in Abhängigkeit von der zeitlichen Dauer der Sulfonylharnstoff-Therapie. Von anderen Autoren wurde gerade das Ausbleiben einer Hypothyreose trotz

des erniedrigten PBI im Serum betont (HAMWI *et al.*, 1959; SKINNER *et al.*, 1959). Die Diskrepanz zwischen erniedrigtem PBI und normaler Schilddrüsenfunktion erklärt sich in einer Verschiebung der Bindungsverhältnisse von Schilddrüsenhormonen nach Einwirkung von Chlorpropamid und Tolbutamid. Beide Substanzen erhöhen den Anteil freier Schilddrüsenhormone, so daß die Schilddrüsenfunktion trotz Abfall des PBI euthyreot bleibt (HERSHMAN u. KOSERDING, 1968a; HERSHMAN *et al.*, 1968; SCHEMMELE *et al.*, 1969; SLAVNOV *et al.*, 1974).

Die Frage der Schilddrüsenfunktion bei mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern wurde erneut von INADA *et al.* (1973) aufgegriffen. Die Autoren konnten zeigen, daß derartige Patienten bei geringfügig erniedrigten PBI-Werten erhöhte prozentuale Anteile an freiem Thyroxin haben. Errechnet man aus diesen beiden Größen den Serumgehalt an freiem Thyroxin, so finden sich bei Patienten, die wegen ihres Diabetes mellitus mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden, stets normale Werte. Auch die Sekretionsraten von Thyroxin waren bei diesen Patienten normal. Es ist deshalb nicht zu erwarten, daß die Anwendung der heute gebräuchlichen Sulfonylharnstoffe in der Diabetes-Therapie zu einer Hypothyreose führt.

4. Adipositas und Schilddrüsenfunktion

Wegen der Relevanz der Adipositas für die Glucosetoleranz soll schließlich kurz die Frage angeschnitten werden, was man heute über die Schilddrüsenfunktion bei der alimentären Adipositas aussagen kann. SCRIBA *et al.* (1967) haben darauf hingewiesen, daß bei der Adipositas im Vergleich zu normalgewichtigen Personen im Mittel signifikant niedrigere Werte des PBI¹²⁷- und des T₃-in vitro-Tests gefunden werden. Diese Befunde wurden seinerzeit als Hinweis auf einen gewissen, wenn auch gering ausgeprägten Schilddrüsenhormonmangel interpretiert. Die radioimmunologisch gemessenen Trijodthyronin-Spiegel waren dagegen bei Adipösen normal (HOFMANN *et al.*, 1974b). Als vorläufig zu bezeichnen ist noch die Mitteilung von SIMS *et al.* (1974), daß bei Fütterungsversuchen mit Gefangenen ein Anstieg der Spiegel des Gesamt-Trijodthyronins zu beobachten war. Inzwischen wurde bei adipösen Patienten die Frage, ob diese als euthyreot zu betrachten sind, mit Hilfe der TRH-Belastung mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung untersucht. Es stellte sich heraus, daß die TSH-Antwort auf eine TRH-Belastung bei Adipösen normal ist (HOFMANN *et al.*, 1974b; PORTNAY *et al.*, 1974). Es erscheint uns gerade in diesem Zusammenhang wichtig, mit diesem Befund auf die Relativität und die Interpretationsschwierigkeiten bei Abweichungen einzelner Schilddrüsen-Parameter von der Norm, hinzuweisen. Nach den TSH-Befunden sieht es jetzt so aus, als ob bei der alimentären Adipositas keine primäre Schilddrüsenhormonmangelsituation vorliegt.

II. Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Hormonen, die den Kohlenhydratstoffwechsel steuern

1. Schilddrüse und Insulin

Gerade dieses Kapitel ist durch zahlreiche Widersprüche in den einschlägigen Arbeiten gekennzeichnet.

Die veränderte Insulinsekretion bei Schilddrüsenfunktionsstörungen ist sicherlich sekundärer Natur. An Pankreasschnitten von Tieren haben Schilddrüsenhormone keine direkte Wirkung (MALAISSE *et al.*, 1967). Pankreasgewebe von thyreoidektomierten Ratten weist zwar einen normalen pankreatischen Insulingehalt auf, reagiert jedoch mit einer verminderten Insulinsekretion nach Glucosereiz. Diese Insulinsekretionsstarre kann durch noch in vivo erfolgte Substitution mit Schilddrüsenhormonen wieder normalisiert werden. Pankreasgewebe getöteter Tiere, die vorher mit Schilddrüsenhormonen gefüttert wurden, zeigen dagegen einen absolut verminderten Insulingehalt und reagieren ebenfalls auf einen Glucosereiz mit einer verminderten Insulinantwort (MALAISSE *et al.*, 1967). Die ambivalente Wirkung der Schilddrüsenhormone offenbart sich also auch am Inselorgan des Pankreas. Während Schilddrüsenhormone einerseits bei einer Hypothyreose die Insulinsekretion stimulieren können, ist beim Schilddrüsenhormonexzeß eine verminderte Insulinsekretion vorhanden, wobei der gleichzeitig beobachtete absolut verminderte Insulingehalt des Pankreasgewebes wiederum an eine Erschöpfung der B-Zellen denken läßt.

a) Hyperthyreose

Im Tierexperiment führt die langfristige Fütterung mit Schilddrüsenhormonen zu einer B-Zellenschädigung (FARRANT, 1913; HOUSSAY, 1944a). Der Insulinabbau ist beim gesteigerten Stoffwechsel der experimentell induzierten und der spontanen menschlichen Hyperthyreose beschleunigt (COHEN, 1957; ELGEE u. WILLIAMS, 1955; MARECEK u. FELDMANN, 1973). Komplementär ist der Insulinumsatz bei Hypothyreose vermindert (BOUCHER, 1969; RENAULD *et al.*, 1972 und 1974).

Die Mitteilungen über erniedrigte Insulin-Spiegel bei der Hyperthyreose des Menschen (DAWEKE *et al.*, 1965; LINQUETTE *et al.*, 1970; WOEBER *et al.*, 1966) ließen sich mit einem verstärkten Insulinkatabolismus erklären, ebenso wie die erhöhten Insulin-Spiegel bei der Schilddrüsen-Unterfunktion (ANDREANI *et al.*, 1970a; ANDREANI *et al.*, 1970b; MENZINGER *et al.*, 1970; QUABBE *et al.*, 1969; RAPTIS *et al.*, 1970a und b; TRISOTTO *et al.*, 1969) auf einen verminderten Insulinabbau hindeuten. Jedoch sind die Angaben über die *Insulinsekretion* nach Glucosebelastung bei Schilddrüsenfunktionsstörungen keineswegs einheitlich. Bei Hyperthyreose wurden normale (HALES u. HYAMS, 1964), sowie erhöhte Insulin-Spiegel nach Glucosereiz (DAWEKE *et al.*, 1970; DIETERLE *et al.*, 1969; DOAR *et al.*, 1969; HANN, 1969; HOFMANN *et al.*, 1971; KLINK u. ESTRICH, 1964; LEVY *et al.*, 1970; NIESCHLAG *et al.*, 1971; NOLTE *et al.*, 1972; QUABBE *et al.*, 1968; VINIK *et al.*, 1970; YALOW u. BERSON, 1960) beobachtet, während die Angaben über die Insulinsekretion bei der Hypothyreose zwischen erniedrigten, normalen und erhöhten Werten schwanken (ANDREANI *et al.*, 1970a und b; DIETERLE *et al.*, 1969; MENZINGER *et al.*, 1970; RAPTIS *et al.*, 1970a und b; SHAH *et al.*, 1971; SHAH u. CERCHIO, 1973). — Durch die Behandlung einer Hyperthyreose werden nach HOLDSWORTH und BESSER (1968) sowie NIESCHLAG *et al.* (1971) die Glucosetoleranz gebessert und die Glucose-stimulierten Insulin-Spiegel erniedrigt.

Analysieren wir die skizzierten Widersprüche etwas näher. Bei den *Hyperthyreosen* von DAWEKE *et al.* (1970) war nach oraler Glucosebelastung das Verhältnis von Insulianstieg zu Glucoseanstieg im Vergleich zum Normal-Kollektiv um etwa ein Drittel vermindert. Global kann man bei den Hyperthyreosen vielleicht von einer Verminderung der sogenannten *Insulin-Reserve* bei Glucosebelastung sprechen. WOEBER *et al.* (1966) beschrieben nach Guanethidin sowohl eine Verbes-

serung der Glucosetoleranz als auch eine Zunahme der Glucose-stimulierten Insulinsekretion. Man diskutiert danach, daß die gesteigerte Katecholamin-Empfindlichkeit (s.u.) bei Hyperthyreose einen durch α -Rezeptoren vermittelten Hemmeffekt auf die Insulinsekretion ausübe. Bislang hat man jedoch nicht gezeigt, daß durch α -Rezeptoren-Blocker die Insulinsekretion bei hyperthyreoten Patienten höher als normal ansteigt, wenn man von einer entsprechenden Kurzmitteilung von HUSAIN *et al.* (1971) absieht.

Die erwähnten Diskrepanzen werden etwas plausibler, wenn man sich die Insulin-Antwort auf eine Glucosebelastung bei Hyperthyreotikern getrennt in solche mit und ohne verminderte Glucosetoleranz ansieht. Setzt man die jeweiligen Blutzuckerwerte mit den Insulin-Spiegeln in Beziehung (Abb. 1), so weisen im Vergleich zu Normalpersonen hyperthyreote Patienten mit normaler Glucosetoleranz wesentlich höhere Insulin-Spiegel auf, während bei Hyperthyreose mit erniedrigter Glucosetoleranz relativ niedrigere Insulin-Spiegel beobachtet werden. Möglicherweise sind die diskrepanten Befunde in der Literatur über die Insulinsekretion bei Hyperthyreose zum Teil damit zu erklären, daß in den einzelnen Hyperthyreose-Kollektiven der Anteil der Patienten mit gestörter Glucosetoleranz und damit relativ zu niedriger Insulinsekretion sehr verschieden war. Unter klinischen Bedingungen ist es eben nur sehr selten möglich, Patienten mit „reinen“ Krankheitsbildern, z.B. „reiner“ Hyperthyreose zu selektionieren (NOLTE *et al.*, 1972), welche Aussagen über die Spezifität beobachteter pathophysiologischer Phänomene erlauben würden.

Damit kommt man zu der Frage, wie effektiv der gefundene Insulin-Spiegel bei einem Hyperthyreotiker ist. Abb. 1 zeigt, daß die normale Glucosetoleranz der Gesunden einen niedrigeren Insulin-Spiegel erfordert, als die normale Glucosetoleranz des Patienten mit Hyperthyreose. Errechnet man aus der Fläche der Abnahme der Glucose nach intravenöser Belastung und der Fläche des Insulinanstieges einen sogenannten Insulin-Effizienz-Koeffizienten, so findet man für ein anderes Kollektiv von 30 Hyperthyreosen (NOLTE *et al.*, 1972) einen *verminderten*

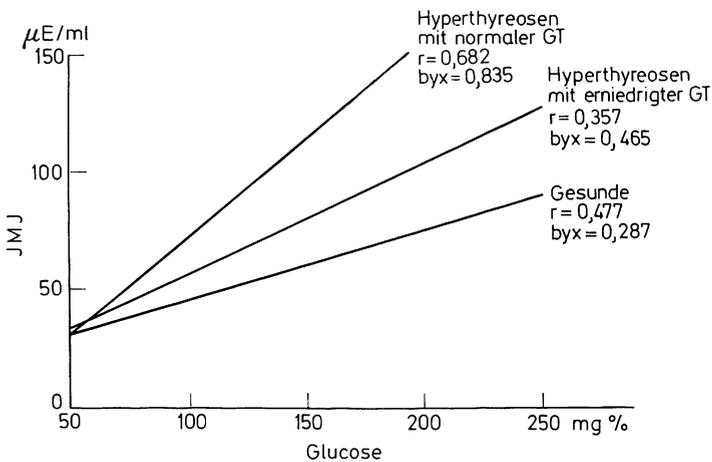


Abb. 1. Regressionsgerade und Korrelationskoeffizienten der Glucose-Insulin-Beziehung bei Gesunden sowie hyperthyreoten Patienten mit normaler und mit erniedrigter Glucosetoleranz (GT). Die Insulinwerte (JM) wurden als Funktion der Blutglucose aufgetragen. (Aus: DIETERLE *et al.*, 1969)

Insulin-Effizienz-Koeffizienten im Vergleich zu Gesunden. Man kann also festhalten, daß die Effizienz endogenen Insulins bei der Hyperthyreose offenbar vermindert ist. — Dies steht aber wieder im Gegensatz zu einer Reihe von Mitteilungen über eine Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber exogenem Insulin bei Hyperthyreose, so von DANOWSKI *et al.* (1964b), HAGEN (1960a), ELRICK *et al.* (1961) und LAMBERG (1965). Den Widerspruch einer erhöhten Empfindlichkeit auf exogen zugeführtes Insulin einerseits und einer häufig zu beobachtenden Glucosetoleranzstörung bei der Hyperthyreose andererseits führen ELRICK *et al.* (1961) auf den erhöhten Insulinkatabolismus bei der Schilddrüsenüberfunktion zurück. Während intravenös injiziertes Insulin vorübergehend die erhöhte Insulinempfindlichkeit aufdeckt, komme diese erhöhte Sensitivität durch endogenes oder auch subcutan injiziertes Insulin auf Grund des beschleunigten Insulinabbaues bei der Hyperthyreose nicht zum Tragen. Allerdings finden sich auch bezüglich der Insulinsensitivität bei Schilddrüsenfunktionsstörungen in der Literatur keine einheitlichen Angaben (ABRAMS u. ROURKE, 1934; CRAWFORD, 1940; GRIFFITHS, 1939; HALES u. HYAMS, 1964; KELLEN, 1956b; MACHO, 1959; MEYTHALER u. MANN, 1937; SCOW u. CORNFELD, 1954).

Zusammengefaßt ist bei der Hyperthyreose die Glucosetoleranz in bis zu 40 oder 50% der Fälle vermindert. Die Insulin-Reserve ist vermindert, und zwar bei Patienten mit pathologischer Glucosetoleranz deutlicher als bei normaler Glucosetoleranz. Die Insulinempfindlichkeit ist vermindert. Man muß allerdings wohl Zweifel haben, ob die Begriffe „Insulin-Reserve“ und „Insulinempfindlichkeit“ aufgrund der am Menschen durchführbaren globalen Belastungsteste überhaupt berechtigt sind.

b) Hypothyreose

Die erhöhten Insulin-Spiegel bei der Hypothyreose des Menschen (ANDREANI *et al.*, 1970a und b; NOLTE *et al.*, 1972; MENZINGER *et al.*, 1970; RAPTIS *et al.*, 1970a und b; QUABBE *et al.*, 1960), die sich nach Substitutionstherapie normalisieren, sind noch schwerer zu interpretieren, zumal im Unterschied zu der Schilddrüsen-Überfunktion bei der Hypothyreose die Glucosetoleranz übereinstimmend als vermindert angegeben wird (AVOGARO *et al.*, 1965; ANDREANI *et al.*, 1970a und b; DIETERLE *et al.*, 1969; ELRICK *et al.*, 1961; HALMI *et al.*, 1959; KATSILAMBROS *et al.*, 1971; LAMBERG, 1965; MACHO, 1958; MENZINGER *et al.*, 1970; RAPTIS *et al.*, 1970a und b). Neben dem verminderten Insulinabbau (COHEN, 1957; ELGEE u. WILLIAMS, 1955) muß bei der Hypothyreose also auch eine verminderte Insulinempfindlichkeit vorliegen. Eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber Insulin konnte sowohl durch Tolbutamid (LAMBERG, 1965) als auch durch Insulin (ELRICK *et al.*, 1961) für die Hypothyreose nachgewiesen werden.

Da bei thyreoidektomierten, hypothyreoten Ratten die Insulinsekretion nach Glucosebelastung vermindert ist (KATSILAMBROS *et al.*, 1971), wird diskutiert, ob Unterschiede zwischen einer Hypothyreose nach Struma-Resektion und einem spontanen Myxoedem bestehen, die möglicherweise mit den Thyreoglobulin-Antikörpern (s.o.) in Zusammenhang zu bringen sind (ANDREANI *et al.*, 1970a; KATSILAMBROS *et al.*, 1971; RAPTIS *et al.*, 1970a und b). Im Gegensatz zu den Autoren mit erhöhter Insulinsekretion bei Hypothyreose (s.o.) fanden HOLDSWORTH und BESSER (1968), sowie TRISOTTO *et al.* (1969), HANN (1969) und DAWEKE *et al.* (1970) normale Insulinwerte nach Glucosebelastung, und DIETERLE *et al.* (1969), sowie SHAH *et al.* (1971) und SHAH und CERCHIO (1973) sogar eine erniedrigte Insulinsekretion. Die sogenannte Insulin-Reserve, dargestellt als Quotient von Delta-Insulin über Delta-Glucose bei oraler Glucosebelastung ist bei der Hypo-

thyreose normal (HANN, 1969). Der Insulinempfindlichkeits-Koeffizient ist bei intravenöser Glucosebelastung dagegen erniedrigt (NOLTE *et al.*, 1972), was wiederum für eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber endogenem Insulin bei Hypothyreose spricht.

Etwas verallgemeinernd kann man wohl festhalten, daß offenbar auch die *Hypothyreose* ein *diabetogener Faktor* ist.

c) Insulinhypoglykämie und Schilddrüse

Neuere Arbeiten lassen einen Zusammenhang zwischen Insulin bzw. Insulinwirkung einerseits und der Schilddrüsenfunktion andererseits vermuten. 1968 berichteten SENDRAIL *et al.* über einen signifikanten Anstieg des proteingebundenen Jods im Anschluß an eine Insulinhypoglykämie. Da dieser Anstieg des PB ^{127}I nach Hypophysektomie ausblieb, schlossen die Autoren, daß die Hypoglykämie über eine hypothalamische Stimulation von TRH zur TSH-Sekretion mit nachfolgendem Anstieg der peripheren Schilddrüsenhormone führe. Beim Menschen beschrieben neuerdings BLUM *et al.* (1973) ebenfalls einen Anstieg des Gesamt-Thyroxins und des freien Thyroxins nach einer Insulinhypoglykämie, der allerdings nicht mit einem Anstieg, sondern mit einem deutlichen Abfall der TSH-Spiegel einherging. Den Anstieg von Thyroxin bringen BLUM u. Mitarb. mit einer hepatischen Freisetzung von Schilddrüsenhormonen in Zusammenhang, der möglicherweise zu einer Suppression der übergeordneten Zentren führt. Wengleich LONDONG *et al.* (1973) bis zu 7 Std nach Insulingabe beim Menschen keine Änderungen der peripheren Schilddrüsen-Parameter (PB ^{127}I und T_3 -in vitro-Test) feststellen konnten, beobachteten auch diese Autoren einen signifikanten Abfall der TSH-Spiegel, der bei Hypothyreosen mit primär erhöhten TSH-Spiegeln deutlicher ausgeprägt war. Diese Beobachtungen über eine mögliche Wechselbeziehung zwischen Blutzuckerhöhe und TSH-Sekretion stehen im Widerspruch zu früheren Berichten von ODELL *et al.* (1967), die bei Änderungen der Blutzucker-Spiegel keine Beeinflussung der TSH-Sekretion feststellen konnten.

2. Wechselwirkungen zwischen Schilddrüsenhormonen und anderen diabetogenen Hormonen

a) Schilddrüse und Katecholamine

Etliche Symptome der Hyperthyreose lassen eine Ähnlichkeit zur Wirkung von Nebennierenmarkhormonen erkennen. Bereits von GOETSCH (1918) wurde eine Potenzierung der Adrenalinwirkung durch Schilddrüsenhormongabe beschrieben. Nach ELLIS (1956) wird die kalorogene, glykogenolytische und hyperglykämische Wirkung von Adrenalin durch Schilddrüsenhormone reguliert. Erhöhte Schilddrüsenhormon-Spiegel verstärken die Adrenalinwirkung bezüglich der Glykogenolyse, erniedrigte vermindern diese Adrenalinwirkung (COMSA, 1950; ELLIS, 1956). Auch die katecholaminbedingte Lipolyse ist vom aktuellen Schilddrüsenhormon-Spiegel abhängig (CHALLONER u. ALLEN, 1970; DEBONS u. SCHWARTZ, 1959 und 1961; ROSENFELD u. ROSENBERG, 1965; ROSENQUIST, 1972 a und b; ROSENQUIST *et al.*, 1971). Eine potenzierende Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf Adrenalineffekte bzw. ein Synergismus zwischen Schilddrüsenhormonen und Katecholaminen wurde sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen vielfach beobachtet (ABDERHALDEN u. GELLHORN, 1925; ABELIN u.

GOLDSTEIN, 1956; BREWSTER *et al.*, 1956; DANOWSKI *et al.*, 1964b und c; GRAB, 1952; HOPUSU, 1960; SVEDMYR, 1966; SWANSON, 1956). Da Katecholamine eine Stimulierung der Lipolyse, eine vermehrte Glykogenolyse und schließlich eine Hemmung der Insulinsekretion (PORTE *et al.*, 1965; LOUBATIERES *et al.*, 1971) bewirken, sind einige metabolische Veränderungen bei der Hyperthyreose mit einer Sensibilisierung gegenüber Nebennierenmarkhormonen in Einklang zu bringen. So lassen sich bei der Hyperthyreose eine Erhöhung der Nüchternblutzucker, eine stimulierte Lipolyse sowie veränderte Insulin-Spiegel (s.o.) nachweisen.

Unter der Zufuhr von Schilddrüsenhormonen kommt es zu einer Abnahme des Adrenalin- und Noradrenalinegehaltes der sekretorischen Markzellen (ABELIN u. RYSER, 1957; HOPUSU, 1960). Im Herzen ist der Adrenalinegehalt bei Schilddrüsen-Überfunktion zumindest nicht erhöht (GOODKIND *et al.*, 1961). Trotz des verminderten Gehaltes der sekretorischen Markzellen an Nebennierenmarkhormonen ist die Katecholaminausscheidung bei der Hyperthyreose nicht erhöht (WISWELL *et al.*, 1963). Nach BAYLISS und EDWARDS (1971) werden Adrenalin und Noradrenalin bei Hyperthyreose vermehrt im Urin ausgeschieden, während STOFFER *et al.* (1973) zeigten, daß die Plasmakatecholamine bei Hypothyreose erhöht und bei Hyperthyreose erniedrigt sind. Dagegen ließ sich nachweisen, daß im Unterschied zu der unveränderten Toxizität des Noradrenalins die des Adrenalins unter Thyroxinzufuhr beträchtlich ansteigt (KRONENBERG, 1952). Es lag daher nahe, durch Sympathikusblockade oder Beta-Rezeptoren-Blocker bzw. antiadrenerge Drogen zu versuchen, die Symptome der Hyperthyreose zu beeinflussen. Mit wenigen Ausnahmen (MARGOLIUS u. GAFFNEY, 1965; VAN DER SCHOOT u. MORAN, 1965; WILSON *et al.*, 1964 und 1966) geben die meisten Autoren eine deutliche Besserung der haemodynamischen Veränderungen bei der Hyperthyreose nach Einsatz derartiger Substanzen bzw. nach Sympathikusblockade an (BREWSTER *et al.*, 1956; CANARY *et al.*, 1957; DILLON *et al.*, 1970; GAFFNEY *et al.*, 1961; HOLTKAMP u. HEMING, 1953; HOWITT u. ROWLANDS, 1966; LAUBINGER, 1967; MARSDEN *et al.*, 1968; RAMEY *et al.*, 1955; VINIK *et al.*, 1970). Untersuchungen über den Einfluß von antiadrenergen Substanzen auf den intermediären Stoffwechsel liegen nur vereinzelt vor. Bereits BREWSTER *et al.* (1956) fielen auf, daß sich zwar die haemodynamischen Veränderungen einer Hyperthyreose durch eine Sympathikusblockade besserten, daß aber die metabolischen Auswirkungen nicht verändert werden konnten. Mit Ausnahme von WOEBER *et al.* (1966), die nach Guanethidingabe bei der Hyperthyreose sowohl eine Besserung der Glucosetoleranz als auch eine vermehrte Insulinsekretion nachwiesen, konnten andere Autoren diese Wirkung auf die Glucosetoleranz durch Beta-Rezeptoren-Blocker nicht bestätigen (HOEMANN *et al.*, 1971; LINQUETTE *et al.*, 1970). Auch die regelmäßig bei der Hyperthyreose erhöhte Lipolyse, die in ähnlichem Ausmaß auch nach Verabreichung von Katecholaminen beobachtet wird (EATON u. STEINBERG, 1961; GORDON u. CHERKES, 1956 und 1958; SANDHOEFER *et al.*, 1967a; WHITE u. ENGEL, 1958a und b), sowie die erhöhte Umsatzrate der Fettsäuren bei der Hyperthyreose (EATON u. STEINBERG, 1965; HARLAN *et al.*, 1963; SANDHOEFER *et al.*, 1967b; VINIK *et al.*, 1970) ließen sich durch Beta-Rezeptoren-Blocker nicht beeinflussen.

Nach diesen Befunden scheint ein gleicher Wirkungsmechanismus von Nebennierenmark- und Schilddrüsenhormonen nicht zu bestehen, sondern lediglich ein Synergismus bezüglich der peripheren Wirkungen.

b) Schilddrüse und Cortisol

Aus dem Tierexperiment ist bekannt, daß die Schilddrüsen-Überfunktion zur Nebennierenrindenhyperplasie, die Unterfunktion zur Nebennierenrindenatrophie führt (D'ANGELO u. GRODIN, 1964; MONEY, 1954). Beim Menschen sind die morphologischen Veränderungen bei Schilddrüsenfunktionsstörungen variabel (BERKHEISER, 1955; LECOMPTE, 1944; HOLST, 1935; MARINE, 1930; MEANS *et al.*, 1963). Für die Nebennierenrindenfunktion geben die modernen Methoden der Plasma- und Urin-Corticosteroidbestimmung einen besseren Einblick als die morphologischen Veränderungen. Während mit wenigen Ausnahmen die Plasmaspiegel für Cortisol bei der Hyperthyreose als normal bis leicht erhöht angegeben werden (HOCHHEUSER *et al.*, 1968a und b; 1969; KARL u. DECKER, 1964; KENNY *et al.*, 1967; PETERSON, 1958), wird nahezu übereinstimmend die Ausscheidung

der Hydroxycorticosteroide als vermehrt angegeben (DANOWSKI *et al.*, 1964a; JAKOBSON, 1958; KARL u. DECKER, 1964; KENNY *et al.*, 1967; PETERSON, 1958). Die Produktionsraten für Cortisol sind bei der Schilddrüsen-Überfunktion erhöht (HELLMAN *et al.*, 1961; KARL u. DECKER, 1964; PETERSON, 1958). Eine Erhöhung des freien Cortisols im Plasma (HOCHHEUSER *et al.*, 1968a und b; 1969; NOLTE *et al.*, 1972) bzw. eine Verminderung von Transcortin (KREINES u. ESSELBORN, 1968) wurden beschrieben.

Trotz der erhöhten Produktionsraten ist die Funktionsreserve der Nebennierenrinde vermindert. MIKULAJ und NEMETH (1958) zeigten, daß nach ACTH am ersten und am zweiten Tag die Cortisol-Antwort noch normal war, im weiteren Verlauf aber im Unterschied zu Gesunden deutlich abfiel. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen FELBER *et al.* (1959). Bei der Hyperthyreose kann es also nach einem Zustand erhöhter Rindenaktivität zur Erschöpfung mit konsekutiver Nebennierenrindeninsuffizienz kommen (FELBER *et al.*, 1959; RADO u. TAKO, 1968; SCHWARZ, 1959). Abnorm tiefe Cortisol-Spiegel sind selbst beim Cushing-Syndrom mit gleichzeitiger Hyperthyreose beschrieben worden (KREINES u. ESSELBORN, 1968).

Der scheinbare Widerspruch einer erhöhten Produktionsrate von Cortisol mit erhöhter Ausscheidung von Hydroxycorticoiden bei gleichzeitig verminderter Funktionsreserve der Nebennierenrinde findet seine Erklärung in dem beschleunigten Umsatz und Abbau der Rindensteroiden (DANOWSKI *et al.*, 1964a; LEVIN u. DAUGHADAY, 1955; MCGUIRE u. TOMKINS, 1959). Die Schwundraten von exogenem Cortisol, Corticosteron und Cortison (GARREN u. LIPSETT, 1961; PETERSON, 1958) sowie von synthetischen Corticoiden (HOCHHEUSER *et al.*, 1968a) sind bei der Hyperthyreose gesteigert. Die Plasma-Halbwertszeiten des proteingebundenen und mehr noch des freien Cortisols sind gegenüber euthyreoten Personen verkürzt (BEISEL *et al.*, 1964a und b; GABRILOVE u. WEINER, 1962), so daß der erhöhte Anteil des freien Cortisols auch einer rascheren Metabolisierung unterliegt. Ein Überangebot an Schilddrüsenhormonen führt nicht nur zu einer Steigerung des Abbaues, sondern auch zu einer Verschiebung in Richtung einer vermehrten Metabolisierung von Cortisol in wenig aktive 11-Keto-Metaboliten (HELLMAN *et al.*, 1961). Die Geschwindigkeit des Abbaues scheint abhängig von der Höhe des Grundumsatzes (BROWN *et al.*, 1958; LEVIN u. DAUGHADAY, 1955; SCHWARZ, 1959).

Bei der Schilddrüsen-Unterfunktion liegen die Verhältnisse umgekehrt. Die Hormonproduktion ist absolut vermindert (KARL u. DECKER, 1964; KENNY *et al.*, 1967). Die Ausscheidung von Hydroxycorticosteroiden im Urin sinkt ab (PAGNI u. HOET, 1960) und der Stoffwechsel ist in Richtung auf die Entstehung von 11-Hydroxymetaboliten verschoben (HELLMAN *et al.*, 1961). Die Schwundraten und die Halbwertszeiten sind verlängert (BEISEL *et al.*, 1964a und b; BROWN *et al.*, 1958). Gleichzeitig scheint der normale Tagesrhythmus der Cortisolproduktion aufgehoben (MARTIN *et al.*, 1963). Unter Substitution normalisieren sich die Verhältnisse schneller als der Gesamtstoffwechsel.

Zusammengefaßt haben Schilddrüsenhormone eine erhöhte Produktionsrate und einen beschleunigten Abbau von Rindenhormonen zur Folge. Bei schweren Thyreotoxikosen kann aufgrund des Katabolismus eine echte Nebennierenrindeninsuffizienz resultieren.

c) Schilddrüse und Wachstumshormon

Das beschleunigte Wachstum bei kindlichen Hyperthyreosen, bzw. die Wachstumsverzögerung bei jugendlichen Myxoedemkranken regte zu Untersuchungen über die Sekretion von Wachstumshormon bei Schilddrüsenfunktionsstörungen an. Für einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Wachstums-

hormonproduktion sprachen die Ergebnisse von LEWIS *et al.* (1965), die eine Verminderung des Wachstumshormongehaltes in den Hypophysen hypothyreoter Tiere nachweisen konnten. Wachstumshormon wirkt einerseits anabol, andererseits diabetogen. Bei der Hyperthyreose wird in den bislang nur vereinzelt Mitteilungen der Wachstumshormonanstieg nach einer Insulinhypoglykämie (BURGESS *et al.*, 1966; QUABBE *et al.*, 1969; ROSENFELD *et al.*, 1969) bzw. nach Arginin- oder Propranololgabe (KATO *et al.*, 1970; STRAUCH *et al.*, 1969; YEUNG, 1973; BRAUN *et al.*, 1973) als verzögert und vermindert angegeben. Die meisten Autoren betonen jedoch die große Schwankungsbreite der Wachstumshormon-Spiegel, die auch noch geschlechtsabhängige Unterschiede zeigen. VINIK und PIMSTONE (1968) fanden normale Wachstumshormon-Spiegel bei der Hyperthyreose, die jedoch durch Glucose nur schlecht zu supprimieren waren. FINKELSTEIN *et al.* (1974) zeigten für die verminderten Wachstumshormonsekretionsraten eine Rückkehr zur Norm nach Behandlung der Hyperthyreose.

Bei der Hypothyreose werden ebenfalls niedrige Wachstumshormon-Spiegel beschrieben (MCGILLIVRAY *et al.*, 1968), die auf eine Insulinhypoglykämie nur einen verminderten Anstieg erkennen lassen (BRAUMAN u. CORVILAIN, 1968; IWATSUBO *et al.*, 1967; PFEIFFER u. MELANI, 1968; UTIGER, 1965). Die Verminderung der Wachstumshormonsekretion bei Hypothyreose ist durch Thyroxinbehandlung reversibel (MINOZZI *et al.*, 1973). Die überschießende Wachstumshormon-Antwort auf eine Insulinhypoglykämie bei Kretins (HARRISON *et al.*, 1968) wurde bei substituierten und euthyreoten Patienten beobachtet.

d) Schilddrüse und Glucagon sowie Prolactin

ANDREANI *et al.* (1974) zeigten für das primäre Myxoedem des Erwachsenen, daß die Spiegel des immunoreaktiven *Glucagons* (kein Pankreas-spezifischer Assay) während der oralen Glucose-Belastung niedriger als normal waren. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, daß die verminderte Insulin-Empfindlichkeit der Patienten mit Hypothyreose nicht durch immunoreaktives Glucagon verursacht ist. Ferner zeigten LEVY *et al.* (1970), daß hypothyreote Patienten auf eine Glucagon-Injektion hin einen erhöhten Anstieg der Plasma-Glucose-Spiegel aufweisen; die erhöhte Glucose-Antwort war durch Schilddrüsenhormonbehandlung reversibel.

Die *Prolactin*-Spiegel sind bei primärem Myxoedem offenbar zum Teil erhöht (L'HERMITE *et al.*, 1974; TOFT *et al.*, 1973). Da die exzessive Hyperprolactinaemie beim Prolactin-produzierenden Hypophysenvorderlappen-Adenom offenbar mit einer diabetischen Stoffwechsellage einhergeht (LANDGRAF *et al.*, 1975), sollte auch dieses „diabetogene“ Hormon im Zusammenhang mit Schilddrüsenfunktionsstörungen im Auge behalten werden.

III. Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone

1. Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf die Glucoseresorption im Darm

Bei der Hyperthyreose sind mannigfaltige Symptome des Gastrointestinaltraktes zu beobachten. So ist die Motilität (FETTER u. CARLSON, 1932a; FETTER *et al.*, 1932b; KRATINOFF, 1937; GAIL u. HADAM, 1974; THOMAS *et al.*, 1973)

und damit die Passage beschleunigt. Desgleichen ist die Salzsäure- und Pepsinproduktion erhöht (ABRAMS u. BAKER, 1954).

Ausgehend von der Beobachtung einer Galactoseintoleranz bei der menschlichen Hyperthyreose unternahm ALTHAUSEN und STOCKHOLM (1939) systematische Untersuchungen zur Resorption von Zuckern und Fettsäuren bei hyperthyreoten Tieren (ALTHAUSEN u. STOCKHOLM, 1938; ALTHAUSEN, 1940). Schilddrüsenhormone bewirkten eine erhöhte Resorption von Dextrosen und Fettsäuren. Diese erhöhte Resorption war durch Phlorrhizin hemmbar, so daß ALTHAUSEN auf eine erhöhte Phosphorylierungsrate von Glucose in der Darmwand unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen schloß. Im Rattendarm von mit Schilddrüsenhormonen behandelten Tieren sind die Phosphorylierungsenzyme auch nachweislich erhöht (NISHIKAWARA, 1958; 1961 a; NISHIKAWARA u. GABRIELSON, 1961 b).

Eine beschleunigte Resorption von Dextrosen wurde allerdings für den Menschen mit einer Schilddrüsen-Überfunktion (s.o.) nicht bestätigt (MOSELY u. CHORNOCK, 1947; HANN, 1969).

Auch im Experiment wirken Schilddrüsenhormone auf die Glucoseresorption im Darm offensichtlich nur am Ganztier und haben darüber hinaus eine gewisse Latenzzeit (BRONK u. PARSONS, 1964). Es wird deshalb diskutiert, ob die beschleunigte Glucoseresorption auf dem Umweg über andere Faktoren induziert wird.

So konnten BANERJEE und VARMA (1966) eine beschleunigte Glucoseresorption im isolierten Rattendarm nur nach vorheriger Fütterung mit Cortisosteroiden, nicht jedoch mit Schilddrüsenhormonen erzielen. Dieser Befund eröffnet interessante Aspekte. Es ist bekannt, daß bei der Hyperthyreose die Cortisolproduktion erhöht ist (s.o.). Infolgedessen kann die beim Menschen allerdings noch nicht bewiesene erhöhte Glucoseresorption im Darm möglicherweise auf eine durch Schilddrüsenhormone stimulierte Corticosteroidproduktion zurückgeführt werden.

2. Wirkungen der Schilddrüsenhormone auf einzelne Stoffwechselwege, die Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel haben

a) Atmung

Friedrich von MÜLLER machte als erster die Beobachtung, daß bei der Hyperthyreose der Gesamtkalorienverbrauch erhöht ist (1893). Den exakten Beweis dieser klinischen Beobachtung erbrachte später MAGNUS-LEVY (1895, 1897). MARTIUS *et al.* (1951, 1955 a, 1955 b) beobachteten bei Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Schilddrüsenhormonen eine im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch zu geringe ATP-Bildung, weshalb sie in Analogie zur Wirkung von Dinitrophenol eine Entkoppelung annahmen. Dieser „Entkoppelungseffekt“ von Schilddrüsenhormonen wurde später für die menschliche Pathologie in Frage gestellt, da er sich auch im Tierexperiment nur durch hohe, pharmakologische Dosen nachweisen ließ. HESS und BRAND (1964) zeigten, daß niedrige Dosen von Schilddrüsenhormonen zwar eine Steigerung des Sauerstoffbedarfs verursachen, die aber zunächst mit einer kontrollierten, also ebenfalls gesteigerten Produktion von ATP einhergeht. Allerdings bewirken noch nicht kalorogene Dosen von Thyroxin eine Potenzierung des Entkoppelungseffektes von Dinitrophenol (HOCH, 1965, 1966). Die entkoppelnde Wirkung pharmakologischer Dosen von Schilddrüsenhormonen ist im Tierexperiment vielfältig bestätigt (HOCH, 1962).

In der menschlichen Pathophysiologie müßte ein derartiger Entkoppelungseffekt tiefgreifende Wirkungen auf den Stoffwechsel haben, da zur Energiebereitstellung ungleich höhere Kalorienmengen vonnöten wären. Es besteht kein Zweifel, daß der Kalorienbedarf bei der Hyperthyreose wesentlich gesteigert ist. Man muß aber immer berücksichtigen, daß beim Menschen selbst bei einer schweren Thyreotoxikose die freien, biologisch wirksamen Schilddrüsenhormon-Spiegel

wesentlich unter denen liegen, die im Tierexperiment mit pharmakologischen Dosen erzeugt wurden. Der vermehrte Kalorienbedarf bei der menschlicher Hyperthyreose ist deshalb nicht unbedingt gleichzusetzen mit einer entkoppelnden Wirkung von Schilddrüsenhormonen. Die verminderte ATP-Bildung könnte auch über den Glycerin-1-Phosphat-Cyclus (BÜCHER u. KLINGENBERG, 1958) zustande kommen, obwohl bei der menschlichen Hyperthyreose die Aktivität der α -Glycerophosphatdehydrogenase in der Leber nicht erhöht ist (SCRIBA *et al.*, 1970; NOLTE *et al.*, 1972). Bisher ist der biochemische Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone trotz einer großen Konkurrenz nachgewiesener biochemischer Effekte (Übersicht: SCRIBA, 1970; SCRIBA *et al.*, 1975) nicht aufgeklärt.

b) Kohlenhydratstoffwechsel

(Glykogenolyse, Glykolyse, Gluconeogenese u.a.)

Einer der ältesten Befunde bei der Hyperthyreose ist eine Glykogenverarmung der Organe. Die Glykogenolyse ist gesteigert, die Glykogensynthese vermindert. Dies drückt sich in einer Glykogenverarmung der Leber (BÖSL, 1928; CHILSON u. SACKS, 1959; COGGESHALL u. GREENE, 1933; CRAMER u. KRAUSE, 1913; DRILL *et al.*, 1942; DRILL u. GUNN, 1944; FUKUI, 1925; GLOCK *et al.*, 1956; GRAB, 1952; GRAUER *et al.*, 1942; HABEN, 1935; KOCHAKIAN u. BARTLETT, 1948; KURIYAMA, 1918; MCLAGAN u. RUNDLE, 1940; ROMEIS, 1923; SPIRO u. BALL, 1958) und der Muskulatur (BÖSL, 1928; MIRSKY u. BROH-KAHN, 1936; SCHÜMANN, 1939) aus. Bei Menschen mit Schilddrüsen-Überfunktion ist der im Vergleich zu Gesunden geringe Blutzuckeranstieg nach Glucagongabe ein weiterer Hinweis für die Glykogenarmut der Leber (LAMBERG, 1965; LEVY *et al.*, 1970). Obwohl im allgemeinen eine Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf das Gehirn negiert wird, wurde eine Glykogenverarmung des Gehirns im Tierexperiment nach Schilddrüsenhormongabe beschrieben (POTOP, 1958).

Die Glykogenverarmung scheint in enger Beziehung zu dem niedrigen ATP-Gehalt der Organe zu stehen (BERG, 1937; CHATAGNER u. GAUTHERON, 1960; MATTONET, 1933; SCHULZ *et al.*, 1957). WERTHEIMER und BENTOR (1953) sowie WERTHEIMER *et al.* (1954) zeigten, daß Schilddrüsenhormone in niedriger Dosierung eine Steigerung der Glykogensynthese, Schilddrüsenhormone in hoher Dosierung dagegen eine Glykogenverarmung zur Folge hatten. Auf diese ambivalente Wirkung der Schilddrüsenhormone sind wahrscheinlich vereinzelte Berichte über einen erhöhten Glykogengehalt der Organe zurückzuführen (LEONARD u. RINGLER, 1954; LEONARD, 1955; BURTON *et al.*, 1957; BURTON *et al.*, 1958; STERNHEIMER, 1939).

Neben der Glykogenverarmung der Organe kommt es unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen zu einer Steigerung der aeroben Glykolyse, einer Steigerung des Pentose-Phosphat-Shunts, sowie einer Steigerung der Gluconeogenese (BARGONI *et al.*, 1961, 1964, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, BÖTTGER *et al.*, 1970; FREEDLAND, 1965; FREEDLAND u. KREBS, 1967; HANSON *et al.*, 1961; MENAHAN u. WIELAND, 1969; MURAD u. FREEDLAND, 1967; PITRA *et al.*, 1969; YOUNG, 1968). Die meisten Untersuchungen über die Glykolyse, den Pentose-Phosphat-Shunt und die Gluconeogenese wurden an Lebern von mit Schilddrüsenhormonen gefütterten Tieren erhoben. An der Muskulatur, der Niere und in den Erythrozyten wirken Schilddrüsenhormone ähnlich (BARGONI *et al.*, 1967; BARGONI *et al.*, 1970), während Gehirn und Hoden in dieser Hinsicht keine Beeinflussung zeigen (BARGONI *et al.*, 1967).

Als geschwindigkeitsbegrenzendes Enzym der Gluconeogenese wird die Pyruvat-Carboxylase angenommen (BÖTTGER *et al.*, 1970; MENAHAN u. WIELAND, 1969). Die Hemmbarkeit der glykolyti-

schen und gluconeogenetischen Schlüsselenzyme durch gleichzeitige Vorbehandlung der Tiere mit Puromycin oder Actinomycin weist auf eine Enzyminduktion durch Schilddrüsenhormone hin (BARGONI *et al.*, 1969; BÖTTGER *et al.*, 1970; PITRA *et al.*, 1969). Eine Enzyminduktion würde auch den fehlenden Effekt von Schilddrüsenhormonen bei direkter Zugabe zum Inkubations- oder Perfusionsmedium erklären. Um die beschriebenen Wirkungen zu erzielen, ist stets eine vorausgehende Schilddrüsenhormonbehandlung am lebenden Tier erforderlich.

Bei der Hypothyreose wird sowohl eine Vermehrung des Glykogengehaltes der Organe (BARGONI *et al.*, 1966), eine verminderte Glykogenolyse (BARGONI *et al.*, 1967), eine Abnahme der glykolytischen Enzyme und der Enzyme des Tricarbonsäurecyclus (BÖTTGER *et al.*, 1970; MENAHAN u. WIELAND, 1969; PITRA *et al.*, 1969), als auch eine Verminderung der gluconeogenetischen Enzyme (BARGONI *et al.*, 1966, 1967, 1968, 1970; BÖTTGER *et al.*, 1970, MENAHAN u. WIELAND, 1969; PITRA *et al.*, 1969) beobachtet.

Beim Menschen konnte in Leberstanzylindern von hyperthyreoten Patienten ebenfalls eine Zunahme von glykolytischen und gluconeogenetischen Enzymen beobachtet werden (SCRIBA *et al.*, 1970; NOLTE *et al.*, 1972). Erstaunlicherweise ist die im Tierexperiment unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen regelhaft zu beobachtende Erhöhung der α -Glycerophosphatdehydrogenase (BÖTTGER *et al.*, 1970; KADENBACH, 1966; LARDY *et al.*, 1960; LEE *et al.*, 1959; LEE u. LARDY, 1965; RUEGAMER *et al.*, 1965; SCHAPIRO u. PERCIN, 1966; WESTERFELD *et al.*, 1965) beim Menschen mit Hyperthyreose nicht erhöht (NOLTE *et al.*, 1972; SCRIBA *et al.*, 1970).

NOLTE *et al.* (1972) diskutieren vielmehr, ob der erhöhte Grundumsatz bei der Hyperthyreose möglicherweise über einen vermehrten aeroben Kohlenhydratabbau in der Muskulatur erfolgt (KUBIŠTA *et al.*, 1971), da sie im menschlichen Skelettmuskel eine Erhöhung der Hexokinaseaktivität (Isoenzym II) nachweisen konnten. Mehr als 30% des Körpergewichtes beim Menschen entfallen auf die Skelettmuskulatur. Eine Steigerung des aeroben Kohlenhydratabbaues der gesamten Skelettmuskulatur ließe sich gut mit einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und damit dem erhöhten Grundumsatz bei der Hyperthyreose vereinbaren. Allerdings konnte bislang ein erhöhter Glucoseumsatz in der menschlichen Skelettmuskulatur nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Als weiteren wichtigen Befund heben NOLTE *et al.* (1972) in der menschlichen Leber eine Verminderung der Glucokinaseaktivität bei der Hyperthyreose hervor. Es ist bekannt, daß die Glucokinase durch Insulin stimuliert wird. Die Autoren erörtern daher einen möglichen Zusammenhang zwischen den von verschiedenen Autoren nachgewiesenen erhöhten Insulin-Spiegeln und der verminderten Glucokinaseaktivität (JACKSON *et al.*, 1973) der Leber bei der menschlichen Hyperthyreose.

c) Lipolyse und Fettstoffwechsel

Unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen kommt es zu einer Veränderung der Plasma-Spiegel von Cholesterin und Neutralfetten (JACOBSEN, 1973; KIRKEBY, 1969; NIKKILA u. KEKKI, 1972; WIELAND u. SEIDEL, 1972). Da nach den Untersuchungen von RANDLE *et al.* (1963) besonders die freien Fettsäuren im Plasma als diabetogener Faktor angesehen werden, sei nur diese Lipidfraktion besprochen.

Bei der Schilddrüsen-Überfunktion werden übereinstimmend erhöhte Nüchternwerte der freien Fettsäuren im Plasma angegeben (AVOGARO *et al.*, 1965; CLAYTON u. BIERMAN, 1959; DIETERLE *et al.*, 1969; DOAR *et al.*, 1969; EATON *et al.*, 1965; FELT, 1967; HALES u. HYAMS, 1964; HARLAN *et al.*, 1963; JAHNKE *et al.*, 1965; LEVY *et al.*, 1970; MARKS *et al.*, 1960; RICH *et al.*, 1959; SANDHOFER *et al.*, 1966a, 1966b, 1967b; VINIK *et al.*, 1970; WOEBER *et al.*, 1966). Umgekehrt

sind die Fettsäure-Spiegel bei der Hypothyreose tief normal bzw. erniedrigt (DIETERLE *et al.*, 1969; FELT, 1967; HALES u. HYAMS, 1964; JAHNKE *et al.*, 1965; LEVY *et al.*, 1970; SANDHOFER *et al.*, 1966a).

Die Schilddrüsenhormone scheinen die Lipolyse zu stimulieren. Für diese Annahme sprechen die erhöhten Glycerinwerte im Plasma bei der Hyperthyreose (HOFMANN *et al.*, 1971; JAHNKE *et al.*, 1965; LAURELL u. TIBBLING, 1968; TIBBLING, 1969). Klinisch ist die Aktivierung des Stoffwechsels am Fettgewebe an dem Fettschwund bei länger dauernder Hyperthyreose, sowie an dem stets erniedrigten respiratorischen Quotienten kenntlich (DUBOIS, 1916; EATON *et al.*, 1965; GOLD *et al.*, 1967). Auch am isolierten Fettgewebe stimulieren die Schilddrüsenhormone die Lipolyse (DEBONS u. SCHWARTZ, 1959 und 1961; HOFMANN *et al.*, 1974a; JEANRENAUD, 1961; Löffler u. WEINGES, 1966; ROSENFELD u. ROSENBERG, 1965).

Bislang glaubte man, daß die lipolytische Wirkung der Schilddrüsenhormone nicht direkt, sondern über eine Potenzierung der Katecholaminwirkung zustande komme. Am Fettgewebe thyreoidektomierter Tiere ist nämlich die katecholaminbedingte Lipolyse vermindert oder ganz aufgehoben. Umgekehrt ist eine im Vergleich zu Normaltieren wesentlich verstärkte Lipolyse am Fettgewebe hyperthyreoter Tiere nach Gabe von Katecholaminen zu beobachten (BERTI u. USARDI, 1965; DEBONS u. SCHWARTZ, 1959 und 1961; DEYKIN u. VAUGHAN, 1963; FELT *et al.*, 1962; HAGEN, 1960a und 1960b; JEANRENAUD, 1961; LÖFFLER u. WEINGES, 1966; ROSENFELD u. ROSENBERG, 1965; ROSENQUIST, 1972a und b; ROSENQUIST *et al.*, 1971; SCHWARTZ u. DEBONS, 1959).

In jüngster Zeit konnte aber nach Gabe von Schilddrüsenhormonen eine Zunahme der Adenylcyclase im Fettgewebe nachgewiesen werden (BRODIE *et al.*, 1966; FISHER u. BALL, 1967; KRISHNA *et al.*, 1968; MANDEL u. KUEHL, 1967; VAUGHAN, 1967), was auf eine direkte Stimulierung der Lipolyse durch Schilddrüsenhormone schließen läßt.

Das Fettgewebe hyperthyreoter Tiere zeigt im Vergleich zu Normaltieren eine erhöhte Insulin-Empfindlichkeit. Die Glucoseaufnahme sowie die CO₂-Produktion ist im Fettgewebe hyperthyreoter Tiere erhöht, die Hemmung der Fettsäurefreisetzung durch Insulin sechsmal ausgeprägter als bei Kontrolltieren (HAGEN, 1960a und 1960b).

Neben der stimulierten Lipolyse läuft bei der Hyperthyreose also auch die Lipogenese beschleunigt ab. Die erhöhte Insulin-Empfindlichkeit des Fettgewebes von mit Schilddrüsenhormonen behandelten Tieren deckt sich mit klinischen Befunden bei der Hyperthyreose. Nach einer Glucosebelastung fallen die erhöhten Fettsäure-Spiegel im Unterschied zum Diabetes mellitus sehr rasch ab (DIETERLE *et al.*, 1969; DOAR *et al.*, 1969; FELT, 1967; MARKS *et al.*, 1960).

Schilddrüsenhormone bewirken über eine Stimulierung der Lipolyse auch beim Menschen einen Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma und könnten nach der Hypothese RANDES durch bevorzugte intrazelluläre Verbrennung dieser Fraktion diabetogen wirken.

d) Mineralhaushalt

Schilddrüsenhormone haben vielfältige Auswirkungen auf den Mineralhaushalt, insbesondere den Phosphat- und Kalziumstoffwechsel.

Nach den bisherigen Kenntnissen hat aber vorwiegend Kalium enge Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel (BARTELHEIMER *et al.*, 1967; LOSERT, 1968). Bei normalem bis leicht erhöhtem Serumkalium (LUKENSMEYER *et al.*, 1970; MOSES *et al.*, 1964) wird bei der Hyperthyreose vermehrt Kalium durch den Urin ausgeschieden (BOEKELMANN, 1948; BYROM, 1933). Das gesamte austauschbare Kalium

ist bei der Hyperthyreose vermindert (MUNRO *et al.*, 1958; SAVOIE u. JUNGERS, 1965; STAFFURTH u. THOMPSON, 1965; WAYNE, 1960). Störungen der Glucosetoleranz bei Hypokalie sind geläufig (GORDEN *et al.*, 1972). BARTELHEIMER *et al.* (1967) erzielten im Tierexperiment durch *Kaliumverarmung* eine verminderte Kohlenhydrattoleranz, die mit einem adaptativen Hyperinsulinismus, sowie erhöhter Corticosteroidproduktion einhergeht. Ähnliche Befunde konnten bei unseren Patienten mit Schilddrüsen-Überfunktion nachgewiesen werden, obwohl die Serumkalium-Spiegel keine Erniedrigung zeigten (NOLTE *et al.*, 1972).

e) Peripherer Substratumsatz

Der vermehrte Sauerstoffverbrauch bei der Hyperthyreose, gleichgültig, ob er mit kontrollierter ATP-Bildung einhergeht oder nicht, muß eine erhöhte Substratoxydation zur Voraussetzung haben. Bereits in älteren Arbeiten wurde verschiedentlich auf einen erhöhten Glucoseumsatz bei der Hyperthyreose hingewiesen (SANGER u. HUN, 1922; MIRSKY u. BROH-KAHN, 1936).

Im Tierexperiment ist der Glucoseumsatz unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen gesteigert (DOW u. ALLEN, 1961; MACHO, 1959; SPIRO u. BALL, 1958). In eviscerierten Tieren kommt der beschleunigte Glucoseumsatz und die vermehrte Glucoseoxydation besonders deutlich zum Ausdruck (HOUSSAY *et al.*, 1944b; MIRSKY u. BROH-KAHN, 1936). Die vermehrte Glucoseaufnahme und -oxydation unter dem Einfluß von Schilddrüsenhormonen ist nicht nur am Ganztier, sondern auch an der isolierten Muskulatur (AMBRUS, 1929; McEACHERN, 1935), in der Leber (BURTON *et al.*, 1957 und 1958) und in anderen Geweben nachweisbar (BARKER u. LEWIS, 1956; CEREJO-SANTALO *et al.*, 1961; HALEVY u. AVIVI, 1958; HEIMBERG *et al.*, 1955).

Auch bei Menschen spricht die vermehrte CO₂-Bildung aus markierter Glucose bei der Hyperthyreose für einen erhöhten Glucoseumsatz (GORDON u. GOLDBERG, 1964). GORDON und GOLDBERG konnten bei ihren Untersuchungen auch auf eine Aktivierung des Pentose-Phosphat-Shunts schließen. Bei der Hypothyreose waren dagegen sowohl die Glucoseoxydation aus markierter Glucose, als auch der Weg über den Pentose-Phosphat-Shunt vermindert.

Direkte Untersuchungen über die Glucoseaufnahme in die Muskulatur beim Menschen liegen nur von BUTTERFIELD und WHICHELOW (1964) vor. Die Glucoseaufnahme in die Muskulatur von hyperthyreoten Patienten war nicht erhöht. BUTTERFIELD und WHICHELOW fielen aber im Vergleich zu Gesunden erniedrigte arterielle Blutzucker-Spiegel nach Glucoseinfusion bei den hyperthyreoten Patienten auf. Sie schlossen aus ihren Befunden, daß beim Menschen Glucose vorwiegend im Fettgewebe umgesetzt wird, zumal aus dem Tierexperiment die hohe Empfindlichkeit des Fettgewebes von mit Schilddrüsenhormonen behandelten Tieren bekannt ist (HAGEN, 1960a und b). Für eine rasche Lipogenese aus α -Glycerophosphat und Fettsäuren beim Menschen spricht auch der krasse Abfall der erhöhten Nüchtern-Spiegel an freien Fettsäuren nach einer Glucosebelastung (DIETERLE *et al.*, 1969; DOAR *et al.*, 1969; FELT, 1967; MARKS *et al.*, 1960; VINIK *et al.*, 1970).

Über den erhöhten Glucoseumsatz hinaus ist jedoch bei der Hyperthyreose die Fettverbrennung enorm gesteigert. Dies kommt schon im stets erniedrigten respiratorischen Quotienten zum Ausdruck (DUBOIS, 1960; EATON *et al.*, 1965; FREY, 1967; GOLD *et al.*, 1967). Der Fettsäureumsatz und die Fettsäureoxydation ist bei der Hyperthyreose im Gesamtorganismus (EATON *et al.*, 1965; GORDON u. GOLDBERG, 1964; SANDHOFER *et al.*, 1966b), als auch am isolierten Organ (FREY, 1967; GOLD *et al.*, 1967) gesteigert. Neben einer erhöhten Fettsäureoxyda-

tion wiesen BRESSLER und WITTELS (1966) einen Anstieg der für die Fettverbrennung geschwindigkeitsbestimmenden Palmityl-CoA-Acyltransferase an Herzhomogenaten nach Gabe von Schilddrüsenhormonen nach.

Die gesteigerte Fettsäureoxydation bei der Hyperthyreose ist weder durch Gabe von Glucose (GORDON u. GOLDBERG, 1964), Nicotinsäure (EATON *et al.*, 1965) oder Propranolol (SANDHOFER *et al.*, 1967b) zu hemmen.

Schilddrüsenhormone stimulieren sowohl beim Tier als auch beim Menschen an einzelnen Organen und Geweben z.T. allerdings in sehr unterschiedlicher Weise katabole Prozesse. Neben einer vermehrten Glucoseverbrennung ist insbesondere die Fettsäureoxydation enorm gesteigert, was wiederum im Sinne RANDLES als diabetogen wirksamer Faktor angesehen werden kann. Gerade im Hinblick auf die Organspezifität der Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone gibt es noch kein vereinheitlichendes Konzept zur Erklärung ihrer diabetogenen Wirksamkeit.

IV. Zusammenfassung klinisch bedeutsamer Gesichtspunkte

Manifester Diabetes mellitus und manifeste Hyper- bzw. Hypothyreose treten gemeinsam mit nur gering über der Zufallswahrscheinlichkeit liegender Häufigkeit auf.

Die Glucosetoleranz ist sowohl bei Hyper- als auch bei Hypothyreose häufiger pathologisch, als man nach der geschätzten Häufigkeit der genetischen diabetischen Belastung erwarten muß. Hyper- und Hypothyreose sind daher diabetogene Faktoren, wobei der Mechanismus der diabetogenen Schilddrüsenhormonwirkung sicher komplex, kontrovers und in vielen Punkten unklar ist.

Die Koinzidenz von Diabetes mellitus und positivem thyreoidalen Antikörpertiter ist weit überzufällig hoch.

Die Bedeutung langjährig bestehender subklinischer Hypothyreosen (z.B. blande Struma) für den Kohlenhydratstoffwechsel bleibt abzuklären.

Adipöse sind in der Regel euthyreot.

Literatur

- ABDERHALDEN, E., GELLHORN, E.: Vergleichende Versuche über die Wirkung von l- und d-Adrenalin unter verschiedenen Bedingungen auf den Gaswechsel normaler und thyreopriver Mäuse. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **210**, 461–476 (1925).
- ABELIN, I., GOLDSTEIN, M.: Über die Rolle des Adrenalins bei der Hyperthyreose. *Klin. Wschr.* **34**, 1000–1005 (1956).
- ABELIN, I., RYSER, H.: Adrenaline et thyroxine. *Helv. med. Acta* **24**, 231–240 (1957).
- ABRAMS, G.D., BAKER, B.L.: Cytology and secretory activity of gastric zymogenic cells after ablation of ductless glands. *Gastroenterology* **27**, 462–471 (1954).
- ABRAMS, M.I., ROURKE, D.D.: Carbohydrate metabolism in human hypothyroidism induced by total thyroidectomy. II. The blood sugar response to insulin. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 796–801 (1934).
- ABT, A.F.: Hyperthyroidism and diabetes. *Metabolism* **11**, 202–212 (1962).
- ACHELIS, J.O., HARDEBECK, K.: Über eine neue blutzuckersenkende Substanz. *Dtsch. med. Wschr.* **80**, 1452–1460 (1955).
- ALTHAUSEN, T.L.: The disturbance of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism, nature and management. *J. Amer. med. Ass.* **115**, 101–104 (1940).
- ALTHAUSEN, T.L., STOCKHOLM, M.: Influence of the thyroid gland on absorption in the digestive tract. *Amer. J. Physiol.* **123**, 577–588 (1938).

- AMATUZIO, D.S., SCHULTZ, A.L., VANDERBILT, M.J., RAMES, E.D., NESBITT, S.: Effect of epinephrine, insulin and hyperthyroidism on rapid intravenous glucose tolerance test. *J. clin. Invest.* **33**, 97–102 (1954).
- AMBRUS, G.: Beiträge zur Physiologie überlebender Säugetierherzen; über den Zuckerverbrauch der Herzen schilddrüsenloser, sowie normaler und schilddrüsenloser, mit Thyroxin vorbehandelter Katzen. *Biochem. Z.* **205**, 194–203 (1929).
- ANDREANI, D., FALLUCCA, F., TAMBURRANO, G., JAVICOLI, M., MENZINGER, G.: Insulin, glucagon and growth hormone in primary adult myxoedema. *Diabetologia* **10**, 7–12 (1974).
- ANDREANI, D., MENZINGER, G., FALLUCA, F., ALIBERTI, G., TAMBURRANO, G., CASSANO, C.: Insulin levels in thyrotoxicosis and primary myxoedema: Response to intravenous glucose and glucagon. *Diabetologia* **6**, 1–7 (1970a).
- ANDREANI, D., MENZINGER, G., FALLUCA, F., TAMBURRANO, F., JAVICOLI, M., CASSANO, C.: Insulin, glucagon and growth hormone in primary myxoedema. *Diabetologia* **6**, 617 (1970b) (Abstract).
- D'ANGELO, S.A., GRODIN, J.M.: Experimental hyperthyroidism and adrenocortical function in the rat. *Endocrinology* **74**, 509–514 (1964).
- AVOGARO, P., CREPALDI, G., TIENGO, A., ENZI, G., VIANELLO, A.: Carbohydrate metabolism and plasma non-esterified fatty acid in hypothyroidism and thyrotoxicosis. From: *Thyroid research* Eds.: C. CASSANO and M. ANDREOLI, 1079–1089. New York-London: Academic Press 1965.
- BALFOUR, W.M., SPRAGUE, R.G.: Association of diabetes mellitus and disorders of the anterior pituitary, thyroid and adrenal cortex. *Amer. J. Med.* **7**, 596–608 (1949).
- BALODIMOS, M.C., CAMERINI-DAVALOS, R.A., MARBLE, A.: Nine years' experience with tolbutamide in the treatment of diabetes. *Metabolism* **15**, 957–970 (1966).
- BANERJEE, S., VARMA, S.D.: Effect of diabetogenic hormones on transport of glucose in small intestine in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **123**, 212–213 (1966).
- BANSI, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl. Bd. 7, Innersekretorische und Stoffwechselkrankheiten, Teil I, S. 457–923. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955
- BARGONI, N., FOSSA, T., RINAUDO, M.T., GIUNTA, C., BRUNO, R.: Über den Kohlenhydratstoffwechsel in den Erythrozyten von mit Trijodthyronin oder mit Propylthiouracil behandelten Ratten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **351**, 479–482 (1970).
- BARGONI, N., GRILLO, M.A., RINAUDO, M.T., FOSSA, T.: Über den Kohlenhydratstoffwechsel in der Niere und im Skelettmuskel von mit Schilddrüsen oder Propylthiouracil gefütterten Ratten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **348**, 303–307 (1967).
- BARGONI, N., GRILLO, M.A., RINAUDO, M.T., FOSSA, T.: Über den Kohlenhydrat-Stoffwechsel in der Leber und in der Niere von mit Propylthiouracil oder Schilddrüse gefütterten Ratten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **349**, 275–278 (1968).
- BARGONI, N., GRILLO, M.A., RINAUDO, M.T., FOSSA, T., TOURN, M.L., BOZZI, M.L.: Über die Glykolyse und Gluconeogenese in der Leber von hypothyreotischen Ratten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **344**, 42–49 (1966).
- BARGONI, N., GRILLO, M.A., RINAUDO, M.T., GIUNTA, C., BRUNO, R.: Über die Wirkung von Puromycin, Actinomycin D und Äthionin auf den Kohlenhydratstoffwechsel in der Leber von mit Schilddrüse gefütterten Ratten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **350**, 35–39 (1969).
- BARGONI, N., GRILLO, M.A., RINAUDO, M.T., STRUMIA, E., ARESE, P., FOSSA, T.: Über den Kohlenhydratstoffwechsel von mit Schilddrüse gefütterten Ratten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **335**, 207–215 (1964).
- BARGONI, N., LUZZATI, A., RINAUDO, M.T., ROSSINI, L., STRUMIA, E.: Über die Leberglykolyse von mit Schilddrüse gefütterten Ratten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **326**, 65–72 (1961).
- BARKER, S.B., LEWIS, W.J.: Metabolic actions of acetic analogs of thyroxine and triiodothyronine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **91**, 650–654 (1956).
- BARON, D.N.: Hypothyroidism and diabetes mellitus. *Lancet* **1955II**, 796–798.
- BARONOFF, W.G.: Über den Einfluß der Schilddrüse auf die Entwicklung und den Verlauf des Diabetes. *Z. ges. exp. Med.* **59**, 222 (1922).
- BARTELHEIMER, H.K., LOSERT, W., SENFT, G., SITT, R.: Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels im Kaliummangel. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.* **258**, 391–408 (1967).
- BASEDOW, C.A., VON: Exophthalmus durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Caspers Wschr. ges. Heilk.* **197**, 220 (1840).
- BASTENIE, P.A.: Endocrine disorders and diabetes. In: E.F. PFEIFFER, *Handbuch des Diabetes mellitus*, Bd. II, S. 871–912. München: Lehmann 1971.

- BAUMGARTEN, F.: Die Kombination von physiologischer Belastung und Entlastung als diagnostisches Prinzip. *Z. klin. Med.* **152**, 174 (1953).
- BAYLISS, R.I.S., EDWARDS, O.M.: Urinary excretion of free catecholamines in Graves disease. *J. Endocr.* **49**, 167–173 (1971).
- BEASER, S.B.: Oral treatment of diabetes mellitus. *J. Amer. med. Ass.* **187**, 887–893 (1964)
- BEISEL, W.R., DIRAIMONDO, V.C., CHAO, P.Y., ROSNER, J.M., FORSHAM, P.H.: The influence of plasma protein binding on the extraadrenal metabolism of cortisol in normal, hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Metabolism* **13**, 942–951 (1964a).
- BEISEL, W.R., DIRAIMONDO, V.C., FORSHAM, P.H.: Cortisol transport and disappearance. *Ann. intern. Med.* **60**, 641–652 (1964b).
- BERG, H.: Über den Herzmuskelstoffwechsel bei Hyperthyreose und seine Beeinflussung durch Vitamin C. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **185**, 359–367 (1937).
- BERKHSEISER, S.W.: Adult hypothyroidism: Report of an advanced case with autopsy study. *J. clin. Endocr.* **15**, 44–48 (1955).
- BERNSTEIN, D.E.: Diabetes mellitus followed by Addisons disease and hypothyroidism, simulating panhypopituitarism. *J. clin. Endocr.* **8**, 687–693 (1948).
- BERTI, F., USARDI, M.M.: Influence of thyroid on free fatty acid release from in vitro electrically stimulated epididymal fat. *Biochem. Pharmacol.* **14**, 357–359 (1965).
- BIBERGEL, H., TREDT, H.-J., SCHWARTZ, K.-D.: Radiojodtest und eiweißgebundenes Jod (PBI) bei Diabetes mellitus. *Med. Welt* **18**, 141–144 (1967).
- BIRKLE, T.K.: Diabetes mellitus und Hyperthyreose bei eineiigen Zwillingen. *Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre* **32**, 68–72 (1953).
- BLUM, C., CORNETTE, C., BECKERS, C.: Effect of insulin induced hypoglycaemia on thyroid function and thyroxine turnover. *Europ. J. clin. Invest.* **3**, 124–129 (1973).
- BODE, H.H., DORF, M.E., FORBES, A.P.: Familial lymphocytic thyroiditis: Analysis of linkage with histocompatibility and blood groups. *J. clin. Endocr.* **37**, 692–697 (1973).
- BOEKELMAN, A.J.: La glande thyroïde. Régulatrice du potassium. *Presse méd.* **56**, 23–25 (1948).
- BÖSL, O.: Über die Einwirkung von Thyroxin auf den Glykogengehalt des Skelettmuskels und der Leber bei Meerschweinchen. *Biochem. Z.* **202**, 299 (1928).
- BÖTTGER, I., KRIEGEL, H., WIELAND, O.: Fluctuation of hepatic enzymes important in glucose metabolism in relation to thyroid function. *Europ. J. Biochem.* **13**, 253–257 (1970).
- BOUCHER, B.J.: Reduced rates of disappearance of insulin and glucose during standard insulin tolerance tests in myxoedema. *Acta endocr. (Kbh.), Suppl.* **138**, 159 (1969).
- BRAUMAN, H., CORVILAIN, J.: Effet de l'hypoglycémie sur la sécrétion de l'hormone somatotrope (STH) dans le myxoedème. *Ann. Endocr. (Paris)* **29**, 465 (1968)
- BRAUN, K.P., GLANZMANN, C., NILSON, K., HORST, W.: Das Verhalten des Wachstumshormons (hGH) im Serum nach Insulin-Stimulation bei Radiojod-behandelten toxischen Adenomen und Basedow-Erkrankungen. *Klin. Wschr.* **51**, 123–126 (1973).
- BRESSLER, R., WITTELS, B.: The effect of thyroxin on lipid and carbohydrate metabolism in heart. *J. clin. Invest.* **45**, 1326–1333 (1966).
- BREWSHER, P.D., SCOTT, R.D.M., STOWERS, J.M.: The effect of chlorpropamide on thyroid status. *Diabetologia* **4**, 378–379 (1968) (Abstract).
- BREWSTER, W.R., ISAACS, J.P., OSGOOD, P.F., KING, T.L.: The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones. *Circulation* **13**, 1–20 (1956).
- BRIDGMAN, J.F.: Diabetes mellitus and hypothyroidism. *Postgrad. med. J.* **47**, 781–784 (1971).
- BRODIE, B.B., DAVIES, J.I., HYNIE, S., KRISHNA, G., WEISS, B.: Interrelationships of catecholamines with other endocrine systems. *Pharmacol. Rev.* **18**, 273–289 (1966).
- BRONK, J.R., PARSONS, D.S.: Influence of the thyroid gland on the accumulation of sugars in rat intestinal mucosa during absorption. *Nature (Lond.)* **201**, 712–713 (1964).
- BROWN, H., ENGLERT, E., WALLACH, S.: Metabolism of free and conjugated 17-hydroxycorticosteroids in subjects with thyroid disease. *J. clin. Endocr.* **18**, 167–179 (1968).
- BROWN, J., SOLOMON, D.H.: Effects of tolbutamide and carbutamide on thyroid function. *Metabolism* **5**, 813–821 (1956).
- BROWN, J., SOLOMON, D.H.: Mechanism of anti-thyroid effects of a sulfonyleurea in the rat. *Endocrinology* **63**, 473–480 (1958).
- BÜCHER, T., KLINGENBERG, M.: Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation. *Angew. Chem.* **70**, 552–570 (1958).

- BURGESS, J.A., SMITH, B.R., MERIMEE, T.J.: Growth hormone in thyrotoxicosis: effect of insulin-induced hypoglycemia. *J. clin. Endocr.* **26**, 1257-1260 (1966).
- BURKE, G., SILVERSTEIN, G.E., SORKIN, A.I.: Effect of long-term sulfonylurea therapy on thyroid function in man. *Metabolism* **16**, 651-657 (1967).
- BURTON, S.D., ROBBINS, E.D., BYERS, S.O.: Effect of hyperthyroidism on glycogen content of the isolated rat liver. *Amer. J. Physiol.* **188**, 509-513 (1957).
- BURTON, S.D., ROBBINS, E.D., BYERS, S.O.: Utilization of glucose by hyperthyroid isolated rat liver. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **92**, 272-273 (1958).
- BUTTERFIELD, W.J.H., WHICHELOW, M.J.: Are thyroid hormones diabetogenic? A study of peripheral glucose metabolism during glucose infusions in normal subjects and hyperthyroid patients before and after treatment. *Metabolism* **13**, 620-628 (1964).
- BYROM, F.B.: Nature of myxoedema. *Clin. Sci.* **1**, 273-285 (1933).
- CANARY, J.J., SCHAAF, M., DUFFY, B.J., KYLE, L.H.: Effects of oral and intramuscular administration of reserpine in thyrotoxicosis. *New Engl. J. Med.* **257**, 435-442 (1957).
- CERASI, E., LUFT, R.: "What is inherited—what is added". Hypothesis for the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes* **16**, 615-627 (1967).
- CEREJO-SANTALO, R., DINELLA, R., PARK, C.R., PARK, J.H.: The effects of analogues of thyroxine on the glycolysis and oxygen uptake of ascites tumors cells. *Endocrinology* **69**, 422-429 (1961).
- CERVANTES-AMEZCUA, A., NALDIAN, S., CAMERINI-DAVALOS, R., MARBLE, A.: Long-term use of chlorpropamide in diabetes. *J. Amer. med. Ass.* **193**, 759-762 (1965).
- CHALLONER, D.R., ALLEN, D.O.: An in vitro effect of triiodothyronine on lipolysis, cyclic AMP-C¹⁴ accumulation and oxygen consumption in isolated fat cells. *Metabolism* **19**, 480-487 (1970).
- CHATAGNER, F., GAUTHERON, D.: Influence des hormones thyroïdiennes sur la teneur en adenosine triphosphate du foie du rat. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **41**, 544-545 (1960).
- CHILSON, O.P., SACKS, J.: Effect of hyperthyroidism on distribution of adenosine phosphates and glycogen in liver. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **101**, 331-332 (1959).
- CLAYTON, R., BIEMAN, E.L.: Plasma non-esterified fatty acids in hyperthyroid states. *J. clin. Invest.* **38**, 275-278 (1959).
- COGGESHALL, H.C., GREENE, J.A.: The influence of desiccated thyroid gland, thyroxin and inorganic iodine upon storage of glycogen in the liver of the albino rat under controlled conditions. *Amer. J. Physiol.* **105**, 103-109 (1933).
- COHEN, A.M.: Interrelation of insulin activity and thyroid function. *Amer. J. Physiol.* **188**, 287-290 (1957).
- LI-COMPTÉ, P.M.: Width of adrenal cortex in lymphatic leukemia, lymphosarcoma and hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* **4**, 517 (1944).
- COMSA, J.: Adrenaline-thyroxin interaction in guinea pigs. *Amer. J. Physiol.* **161**, 550-553 (1950).
- CRAMER, W., KRAUSE, R.A.: Carbohydrate metabolism in its relation to the thyroid gland. The effect of thyroid feeding on the glycogen content of the liver and the nitrogen distribution in the urine. *Proc. roy. Soc. Med.* **86 B**, 550 (1913).
- CRAWFORD, T.: Carbohydrate metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Arch. Dis. Childh.* **15**, 184 (1940).
- DANOWSKI, T.S.: The thyroid. *Clinical endocrinology*. Baltimore: William & Wilkins Comp. 1962.
- DANOWSKI, T.S., BONESSI, J.V., SARVER, M.E., MOSES, C.: Hydrocortisone and/or desiccated thyroid in physiologic dosage. XII. Carbohydrate metabolism during large dosage thyroid (Proloid) therapy. *Metabolism* **13**, 739-746 (1964b).
- DANOWSKI, T.S., HEINEMANN, A.C., BONESSI, J.V., MOSES, C.: Effect of thyroid hormone excesses on pressor activity and epinephrine responses. *Metabolism* **13**, 747-752 (1964c).
- DANOWSKI, T.S., RODMAN, G.P., SARVER, M.E., MOSES, C.: Effects of thyroid hormone excesses on urinary solutes and steroids. *Metabolism* **13**, 729-738 (1964a).
- DAWEKE, H., OBERDISSE, K., REINWEIN, D., BETHGE, H., SCHILLING, W.: Insulinähnliche Aktivität und Glukosetoleranz bei Hyperthyreose und Myxoedem. *Abstract. Diabetologia* **1**, 78 (1965).
- DAWEKE, H., REINWEIN, D., HANN, K., LIEBERMEISTER, H., GRÜNEKLEE, D.: Seruminsulin und Insulinreserve bei Hyperthyreose und Myxoedem. *5. Kongr. Dtsch. Diabetes Ges., Bonn-Bad Godesberg, 1970*.
- DEBONS, A.F., SCHWARTZ, I.L.: Dependence of the lipolytic action of epinephrine in vitro upon thyroid hormone. *Physiologist* **2**, 31-32 (1959).
- DEBONS, A.F., SCHWARTZ, I.L.: Dependence of lipolytic action of epinephrine in vitro upon thyroid hormones. *J. Lipid. Res.* **2**, 86-89 (1961).

- DEYKIN, D., VAUGHAN, M.: Release of free fatty acids by adipose tissue from rats treated with triiodothyronine or propylthiouracil. *J. Lipid. Res.* **4**, 200–203 (1963).
- DIETERLE, P., BOTTERMANN, P., LANDGRAF, R., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C.: Der Kohlenhydratstoffwechsel bei Schilddrüsenfunktionsstörungen. *Med. Klin.* **64**, 489–495 (1969).
- DILLON, P.T., BABA, J., MELONI, C.R., CANARY, J.J.: Reserpine in thyrotoxic crisis. *New Engl. J. Med.* **283**, 1020–1023 (1970).
- DOAR, J.W.H., STAMP, T.C.B., WYNN, V., AUDHYA, T.K.: Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis. Studies of plasma glucose, free fatty acid, plasma insulin and blood pyruvate levels. *Diabetes* **18**, 633–639 (1969).
- DOW, O.S., ALLEN, C.E.: Steady state oxidation of glucose in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Canad. J. Biochem. Physiol.* **39**, 981–983 (1961).
- DRILL, V.A., GUNN, F.D.: Hepatic lesions and experimental hyperthyroidism. *Endocrinology* **35**, 477–480 (1944).
- DRILL, V.A., SHAFFER, C.B., OVERMAN, R.: Liver function, pulse rate and temperature of hyperthyroid dogs: effect of a yeast-free diet and a high B vitamin diet. *Amer. J. Physiol.* **138**, 370 (1942–43).
- DUBOIS, E.F.: Metabolism in exophthalmic goiter. *Arch. intern. Med.* **17**, 915–964 (1916).
- EATON, R.P., STEINBERG, D.: Effects of medium fatty acid concentration, epinephrine and glucose in palmitate-1-14C-oxidation and incorporation into neutral lipids by skeletal muscle in vitro. *J. Lipid. Res.* **2**, 376–380 (1961).
- EATON, R.P., STEINBERG, D., THOMPSON, R.H.: Relationship between free fatty acid turnover and total body oxygen consumption in the euthyroid and hyperthyroid states. *J. clin. Invest.* **44**, 247–260 (1965).
- ELGEE, N.J., WILLIAMS, R.H.: Effects of thyroid function on insulin-J-131 degradation. *Amer. J. Physiol.* **180**, 13–15 (1955).
- ELLER, M., SILVER, L., YOHALEM, S.B., SEGAL, R.L.: The treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine: 10 years' experience with 436 cases. *Ann. intern. Med.* **52**, 976–1013 (1960).
- ELLIS, S.: The metabolic effects of epinephrine and related amines. *Pharmacol. Rev.* **8**, 485–562 (1956).
- ELRICK, H., HLAD, C.J., ARAI, Y.: Influence of thyroid function on carbohydrate metabolism and a new method for assessing response to insulin. *J. clin. Endocr.* **21**, 387–400 (1961).
- FALTA, W.: Die Zuckerkrankheit, 3. Aufl. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1944.
- FARRANT, R.: Hyperthyroidism: its experimental production in animals. *Brit. med. J.* **1913II**, 1363–1367.
- FELBER, J.P., REDDY, W.J., SELENKOW, H.A., THORN, G.W.: Adrenocortical response to the 48-hour ACTH-Test in myxoedema and hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* **19**, 895–906 (1959).
- FELT, V., SCHOVANEC, B., BENES, P., PLZAK, F., VRBENSKY, V.: The effect of thyroid state, adrenaline and glucose on the release of free fatty acids from adipose tissue. *Experientia (Basel)* **18**, 379–382 (1962).
- FELT, V.: Serum free fatty acids and other lipids during glucose loading in endocrinopathies. *Amer. J. med. Sci.* **254**, 161–172 (1967).
- FETTER, D., BARRON, L., CARLSON, A.J.: Effect of induced hyperthyroidism on gastro-intestinal motility of vagotomized dogs. *Amer. J. Physiol.* **101**, 605 (1932b).
- FETTER, D., CARLSON, A.J.: Effect of experimental hyperthyroidism on gastrointestinal motility. *Amer. J. Physiol.* **101**, 598 (1932a).
- FINKELSTEIN, J.W., BOYAR, R.M., HELLMAN, L.: Growth hormone secretion in hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* **38**, 634–637 (1974).
- FISHER, J.N., BALL, E.G.: The effect of thyroid states on oxygen consumption and lipolysis. *Biochemistry* **6**, 637–647 (1967).
- FITZ, R.: The relation of hyperthyroidism to diabetes mellitus. *Arch. intern. Med.* **27**, 305 (1921).
- FOSTER, D.P., LOWRIE, W.L.: Diabetes mellitus associated with hyperthyroidism-*Endocrinology* **23**, 681 (1938).
- FRASER, R.: Endocrine disorders and insulin action. *Brit. med. Bull.* **16**, 242 (1960).
- FREDLAND, R.A.: Effects of thyroid hormones on metabolism. Effect of thyroxine and iodinated caseine on liver enzyme activity. *Endocrinology* **77**, 19–27 (1965).
- FREDLAND, R.A., KREBS, H.A.: The effect of thyroxine treatment on the rate of gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Biochem. J.* **104**, 45–49 (1967).
- FREY, H.: Uptake of free fatty acids (FFA) by normal and thyrotoxic skeletal muscle (Abstract). *Acta endocr. (Kbh.)* **56**, Suppl. 119, 203 (1967).

- FUKUI, T.: Über den Kohlenhydratverlust der Leber hyperthyreoidisierter Ratten. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Wertbestimmung von Schilddrüsenpräparaten. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **210**, 410–425 (1925).
- GABRILOVE, J.L., WEINER, H.E.: Effect of thyroid function on adrenocortical steroid metabolism in a patient with Addison's disease and thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.* **22**, 795–799 (1962).
- GAFFNEY, T.E., BRAUNWALD, E., KAHLER, R.L.: Effects of guanethidine on triiodothyronine-induced hyperthyroidism in man. *New Engl. J. Med.* **265**, 16–20 (1961).
- GAIL, K., HADAM, W.: Durchfall bei Hyperthyreose. *Dtsch. med. Wschr.* **99**, 1318–1319 (1974).
- GARREN, L.D., LIPSETT, M.B.: The effect of euthyroidal hypermetabolism on cortisol removal rates. *J. clin. Endocr.* **21**, 1248–1253 (1961).
- GLICK, S.M.: Diabetes mellitus and cretinism: Report of a case free of complications after 27 years. *Metabolism* **10**, 788–793 (1961).
- GLOCK, G.E., MCLEAN, P., WHITEHEAD, F.K.: Pathways of glucose, catabolism in rat liver in alloxan diabetes and hyperthyroidism. *Biochem. J.* **63**, 520–524 (1956).
- GOETSCH, E.: Newer methods in the diagnosis of thyroid disorders. *Pathological and clinical. Ann. N.Y. Med. J.* **18**, 259 (1918).
- GOLD, M., SCOTT, J.C., SPITZER, J.J.: Myocardial metabolism of free fatty acids in control, hyperthyroid and hypothyroid dogs. *Amer. J. Physiol.* **213**, 239–244 (1967).
- GOODKIND, M.F., FRAM, D.H., ROBERTS, M.: Effects of thyroid hormone on myocardial catecholamine content of guinea pig. *Amer. J. Physiol.* **201**, 1049–1052 (1961).
- GORDEN, P., SHERMAN, B.M., SIMOPOULOS, A.P.: Glucose intolerance with hypokalemia: An increased proportion of circulating proinsulin-like component. *J. clin. Endocr.* **34**, 235–237 (1972).
- GORDON, R.S., CHERKES, A.: Unesterified fatty acids in human blood plasma. *J. clin. Invest.* **35**, 206–212 (1956).
- GORDON, R.S., CHERKES, A.: Production of unesterified fatty acids from isolated rat adipose tissue incubated in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **97**, 150–151 (1958).
- GORDON, E.S., GOLDBERG, M.: Carbon-14 Studies of energy metabolism in various thyroid states. *Metabolism* **13**, 591–608 (1964).
- GRAB, W.: Pharmakologie der Schilddrüsenaktivität. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **216**, 15–23 (1952).
- GRAUER, R.C., STARKEY, W.F., SAUER, E.: The influence of stilbestrol and thyroxin on galactose absorption and liver function. *Endocrinology* **30**, 474–482 (1942).
- GRAVES, R.J.: Newly observed affection of the thyroid gland. *London M. and S.J.* **7**, 516 (1835).
- GRIFFITHS, W.J.: Insulin resistance and the diagnosis of thyroid disease. *Quart. J. Med.* **8**, 23–27 (1939).
- HABEN, G.: Leberveränderungen bei experimentellem Hyperthyreoidismus. *Beitr. path. Anat.* **95**, 573–579 (1935).
- HAGEN, J.H.: Effect of insulin on the metabolism of adipose tissue from hyperthyroid rats. *J. biol. Chem.* **235**, 2600–2603 (1960a).
- HAGEN, J.H.: Action of insulin on adipose tissue from hyperthyroid rats. *Fed. Proc.* **19**, 162–171 (1960b).
- HALES, C.N., HYAMS, D.E.: Plasma concentrations of glucose, non-esterified fatty acids and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis. *Lancet* **1964II**, 69–70.
- HALEVY, S., AVIVI, L.: The effect of thyroid hormones on carbohydrate metabolism in tissue culture. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **30**, 198–199 (1958).
- HALMI, N.S., ALBERT, H., DOUGHMAN, D.J., GRANNER, D.K., SPIRTOS, B.N.: Improved intravenous glucose tolerance in thyroidectomized or hypophysectomized rats treated with triiodothyronine. *Endocrinology* **64**, 618–620 (1959).
- HAMWI, G.J., SKILLMAN, T.G., KRUGER, F.A., FREEDY, L.R.: The effects of chlorpropamide on endocrine function in patients with diabetes mellitus and its effects in other endocrine disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **74**, 1003–1007 (1959).
- HANN, K.: Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Schilddrüsenerkrankungen. Dissertation, Universität Düsseldorf 1969, S. 1–123.
- HANSCOM, D.H., RYAN, R.J.: Thyrotoxic crisis and diabetic ketoacidosis. *New Engl. J. Med.* **257**, 697–701 (1957).
- HANSON, R.W., LINDSAY, R.H., BARKER, S.B.: Effect of thyroxine on metabolism of glucose and amino acids by rat kidney cortex. *Endocrinology* **69**, 883–895 (1961).

- HARLAN, W.R., LASZLO, J., BOGDONOFF, M.D., ESTES, E.H.: Alterations in free fatty acid metabolism in endocrine disorders. Part I. Effect of thyroid hormone. *J. clin. Endocr.* **23**, 33—40 (1963).
- HARRISON, M.R., FIERRO-BENITEZ, R., RAMIREZ, I., REFETOFF, S., STANBURY, J.B.: Immunoreactive growth hormone in endemic cretins in Ecuador. *Lancet* **1968I**, 936—940.
- HECHT, A., GERSHBERG, H.: Diabetes mellitus and primary hypothyroidism. *Metabolism* **17**, 108—113 (1968).
- HEIMBERG, M., PARK, J.H., ISAACS, A., PITT-RIVERS, R.: The effect of the acetic acid analogs of thyroxine and triiodothyronine on glycolysis in ascites tumor cells in vitro. *Endocrinology* **57**, 756—758 (1955).
- HELLMAN, L., BRADLOW, H.L., ZUMOFF, B., GALLGEER, T.F.: The influence of thyroid hormone on hydrocortisone production and metabolism. *J. clin. Endocr.* **21**, 1231—1247 (1961).
- HELMKE, K., FEDERLIN, K.: Humorale Antikörper und celluläre Immunmechanismen bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen sowie ihre Beziehungen zum klinischen Erscheinungsbild. *Klin. Wschr.* **52**, 578—588 (1974).
- L'HERMITE, M., ROBYN, J.C., GOLSTEIN, J., ROTHENBUCHNER, G., BIRK, J., LOOS, U., BONNYNS, M., VANHAELST, L.: Prolactin and thyrotropin in thyroid diseases: Lack of evidence for a physiological role of thyrotropin releasing hormone in the regulation of prolactin secretion. *Horm. Metab. Res.* **6**, 190—195 (1974).
- HERSHMAN, J.M., CRANE, T.J., COLWELL, J.A.: Effect of sulfonylurea drugs on the binding of triiodothyronine and thyroxine to thyroxine-binding globulin. *J. clin. Endocr.* **28**, 1605—1610 (1968b).
- HERSHMAN, J.M., KONERDING, K.: Effects of sulfonylurea drugs on the thyroid and serum protein binding of thyroxine in the rat. *Endocrinology* **83**, 73—78 (1968a).
- HESS, B., BRAND, K.: Wirkungsmechanismus des Schilddrüsenhormons. 10. Symp. Dtsch. Ges. Endokr., Hrsg. E. KLEIN, S. 76—87. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.
- HOCH, F.L.: Biochemical actions of thyroid disease. *Physiol. Rev.* **42**, 605—673 (1962).
- HOCH, F.L.: L-thyroxine in subcalorigenic doses: Rapid potentiation of dinitrophenol-induced calorogenesis in hypothyroid rats. *Endocrinology* **77**, 991—998 (1965).
- HOCH, F.L.: Rapid effects of a subcalorigenic dose of L-thyroxine on mitochondria. *J. biol. Chem.* **241**, 524—525 (1966).
- HOCHHEUSER, W., MARGUTH, F., MÜLLER-BARDORFF, M., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C., THIELE, H.: Diagnostische Bedeutung der Proteinbindung von Plasmacortisol bestimmt durch Dextranfiltration. *Klin. Wschr.* **47**, 300—309 (1969).
- HOCHHEUSER, W., MÜLLER-BARDORFF, M., SCHWARZ, K., SCRIBA, P.C.: Fluorimetrische Bestimmung der sog. 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma bei Hyperthyreose und bei Nebenniereninsuffizienz. 13. Symp. Dtsch. Ges. Endokr., Würzburg 1967, S. 298—301. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968a.
- HOCHHEUSER, W., MÜLLER-BARDORFF, M., THIELE, H., SCRIBA, P.C., SCHWARZ, K.: Klinische Bedeutung der Trennung von proteingebundenem und sog. freiem Anteil des Plasmacortisols mit Hilfe der Dextranfiltration. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **74**, 1157—1161 (1968b).
- HOFMANN, G.G., SCHNEIDER, G., KRICK, L.: Lipolytic effect of L-triiodothyronine and L-thyroxine on insulin-stimulated fat cells of obese and normal weight subjects. *Acta endocr. (Kbh.)* **184**, 103 (1974a).
- HOFMANN, G.G., STROHMEIER, E., PICKARDT, C.R.: Die Schilddrüsenfunktion bei der Fettsucht und Wirkung einer Schilddrüsenhormon-Therapie an Fastenden. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **80**, im Druck (1974b).
- HOFMANN, G.G., ZILKER, TH., SOUVATZOGLOU, A., BOTTERMANN, P., HORN, K., SCHWARZ, K.: Der Einfluß von Propranolol auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei der Hyperthyreose. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **77**, 569—573 (1971).
- HOLDSWORTH, C.D., BESSER, G.M.: Influence of gastric emptying rate and of insulin response on oral glucose tolerance in thyroid disease. *Lancet* **1968II**, 700—702.
- HOLST, J.: Glucosurie and diabetes in exophthalmic goiter. *Acta med. scand.* **55**, 302—320 (1921).
- HOLST, J.: Pathologische Anatomie der Organe außer der Schilddrüse bei der Basedow'schen Krankheit. 2. Internat. Kropfkongress. Bern: H. Huber 1935.
- HOLTKAMP, D.E., HEMING, A.E.: Prevention of thyroxine-induced increased oxygen consumption of rats by concurrent "Dibenzylin" administration. *Fed. Proc.* **12**, 331—342 (1953).
- HOPSH, V.K.: Effect of experimental alterations of the thyroid function on the adrenal medulla of the mouse. *Acta endocr. (Kbh.)* **34**, Suppl. 48 (1960).
- HOUSSAY, B.A.: Thyroid and metathyroid diabetes. *Endocrinology* **35**, 158—172 (1944a).

- HOUSSAY, B.A., DOSNE, C., FOGLIA, V.G.: The glucose necessary to maintain the glucæmia in eviscerated dogs. *Amer. J. Physiol.* **141**, 1—6 (1944b).
- HOUSSAY, B.A.: The thyroid in diabetes. *Vitamin. and Horm.* **4**, 187—191 (1946).
- HOWITT, G., ROWLANDS, D.J.: Beta-sympathetic blockade in hyperthyroidism. *Lancet* **1966i**, 628—631.
- HUNTON, R.B., WELLS, M.V., SKIPPER, E.W.: Hypothyroidism in diabetics treated with sulphonylurea. *Lancet* **1965ii**, 449—451.
- HUSAIN, M.K., ERTEL, N.H., SPERGEL, G., BLEICHER, S.J., LEVY, L., RODMAN, H.M.: Sympathetic regulation of blood pressure and insulin release in thyrotoxicosis: Comparison of phentolamine and glucagon effects. 53. Meet. Endocr. Soc., San Francisco, 1971, Abstr. No. 228.
- INADA, M., OKABE, J., KAZAMA, Y., TAKAYAMA, H., NAKAGAWA, T., TORIZUKA, K.: Thyroxine turnover and transport in diabetes mellitus. *J. clin. Endocr.* **36**, 590—597 (1973).
- IRVINE, W.J., CLARKE, B.F., SCARTH, L., DULLEN, D.R., DUNCAN, L.J.P.: Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus. *Lancet* **1970ii**, 163—165.
- IVERSEN, M.: Diabetes and myxoedema. Three cases illustrating the antagonism between insulin and thyroid hormone. *Acta med. scand.* **137**, 217—225 (1950).
- IWATSUBO, H., OMORI, K., OKADA, Y., FUKUCHI, M., ABE, H., KUMAHARA, Y.: Human growth hormone secretion in primary hypothyroidism before and after treatment. *J. clin. Endocr.* **27**, 1751—1754 (1967).
- JACKSON, R.A., ADVANI, U., PERRY, G., ROGERS, J., PETERS, N., DAY, S., PILKINGTON, T.R.E.: Dietary diabetes. The influence of a low carbohydrate diet on forearm metabolism in man. *Diabetes* **22**, 145—159 (1973).
- JACOBSEN, B.B.: Blood lipids during treatment of hyperthyroidism. *Acta endocr. (Kbh.)* **72**, 443—452 (1973).
- JAHNKE, K., GRIES, F.A., BETHGE, H., FEHLINGS, K.: Über den Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf Metabolite des Fettstoffwechsels im Serum. 11. Sympos. Dtsch. Ges. Endokr. Düsseldorf 1964, S. 217—221. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1965.
- JAKOBSON, T.: Observation on urinary and plasma corticoid levels in hyperthyroidism during basal conditions and during the administration of corticotrophin. *Acta endocr. (Kbh.)* **27**, 432—440 (1958).
- JEANRENAUD, B.: Dynamic aspects of adipose tissue metabolism. A review. *Metabolism* **10**, 535—581 (1961).
- JOHN, H.J.: Hyperthyroidism showing carbohydrate metabolism disturbances: 10 year study and follow up. *J. Amer. med. Ass* **99**, 620—625 (1932).
- JOHN, H.J.: Disturbance of carbohydrate metabolism in hyperthyroidism. *West. J. Surg.* **48**, 413 (1940).
- JOSLIN, E.P., LAHEY, F.H.: Diabetes and hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **176**, 1—22 (1928).
- JOSLIN, E.P., ROOT, H.F., WHITE, P., MARBLE, A.: The treatment of diabetes mellitus, 10th ed., p. 641. Philadelphia: Lea & Febiger 1959.
- KADENBACH, B.: Der Einfluß von Thyroidhormonen in vivo auf die oxydative Phosphorylierung und Enzymaktivitäten in Mitochondrien. *Biochem. Z.* **344**, 49—75 (1966).
- KANAGHINIS, T., FOSTIROPOULOS, G., GATSOU, P., IKKOS, D., KARAYANNIS, S., KOURIS, C., GARDIKAS, C.: The incidence of gastric and thyroid autoimmunity in insulin-dependent greek diabetic patients. *Dig. Dis.* **18**, (2), 92—98 (1973).
- KARL, H.J., DECKER, W.: Untersuchungen über Sekretion und Abbau von Cortisol bei Patienten mit Hypo- und Hyperthyreose. 10. Symp. Dtsch. Ges. Endokr. 1963, S. 198—202. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.
- KATO, Y., MORIMOTO, M., IMURA, H.: Plasma growth hormone in hyperthyroidism and obesity: effect of propranolol infusion. *Metabolism* **19**, 406—408 (1970).
- KATSIAMBROS, N., ZIEGLER, R., SCHATZ, H., MINZ, M., PFEIFFER, E.F.: Glucosetoleranz und Seruminsulinsekretion nach Thyreoidektomie bei Ratten. 6. Kongr. Dtsch. Diabetes-Ges., Düsseldorf 1971.
- KELLEN, J.: Über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei erhöhter Tätigkeit der Schilddrüse. *Z. ges. inn. Med.* **11**, 368 (1956a).
- KELLEN, J.: Stoffwechselstörungen im Kohlenhydrathaushalt bei Thyreotoxikose. II. Zur Frage der insulinresistenz. *Z. ges. inn. Med.* **11**, 802 (1956b).
- KENNY, F.M., ITURZAETA, N., PREEYASOMBAT, CH., TAYLOR, F.H., MIGEON, C.J.: Cortisol production rate. VII. Hypothyroidism and Hyperthyroidism in infants and children. *J. clin. Endocr.* **27**, 1616—1622 (1967).

- KIRKEBY, K.: Post heparin plasma lipoprotein lipase activity in thyroid disease. *Acta endocr. (Kbh.)* **59**, 555—563 (1969).
- KLINK, D., ESTRICH, D.: Plasma insulin concentration in Cushing's syndrome and thyrotoxicosis. *Clin. Res.* **12**, 354—358 (1964).
- KOCHAKIAN, C.D., BARTLETT, M.N.: The effect of crystalline adrenal corticoid steroids, DL-thyroxine, and epinephrine on the alkaline and acid phosphates and arginase of the liver and kidney of the normal adult rat. *J. biol. Chem.* **176**, 243—247 (1948).
- KRATINOFF, A.: Beiträge zur Physiologie der Hungertätigkeit des Verdauungsapparates. I. Mitteilung: Über die Art der Hungerbewegung des Verdauungsapparates bei experimentellen Hyperthyreosen. *Z. exp. Med.* **64**, 353—361 (1937).
- KRAUS, FR., LUDWIG, H.: Klinische Beiträge zur alimentären Glykosurie. *Wien. klin. Wschr.* **1891**, 898.
- KREINES, K., ESSELBORN, V.M.: Simultaneous Graves' disease and Cushing's syndrome with unusually low levels of plasma cortisol. *J. clin. Endocr.* **28**, 789—794 (1968).
- KREINES, K., JETT, M., KNOWLES, H.: Observation in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus. *Diabetes* **14**, 740—744 (1965).
- KRISHNA, G., HYNIE, S., BRODIE, B.B.: Effects of thyroid hormones on adenyl cyclase in adipose tissue and on free fatty acid mobilization. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **59**, 884—889 (1968).
- KRONENBERG, G.: Über den Einfluß des Thyroxins auf die Wirkungen von Adrenalin und Artrenol. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **216**, 240—248 (1952).
- KUBIŠTA, V., KUBIŠTOVÁ, J., PETTE, D.: Thyroid hormone induced changes in the enzyme activity pattern of energy-supplying metabolism of fast (white), slow (red) and heart muscle of the rat. *Europ. J. Biochem.* **18**, 553—560 (1971).
- KURIYAMA, S.: The influence of thyroid feeding upon carbohydrate metabolism. I. The storage and mobilization of liver glycogen in thyroid-fed animals. *J. biol. Chem.* **33**, 193—213 (1918).
- LAKIN, M., BRADLEY, R.F., BELL, G.O.: Acute hyperthyroidism in severe diabetic ketoacidosis. *Amer. J. med. Sci.* **241**, 443—446 (1961).
- LAMBERG, B.A.: Glucose metabolism in thyroid disease. *Acta med. scand.* **178**, 351—362 (1965).
- LANDGRAF, R., WEISSMANN, A., LANDGRAF-LEURS, M., WERDER, K.V.: Glucose tolerance and glucose-induced insulin release in patients with hyperprolactinemia. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. (1975), in print.
- LANDING, B.H., PETTIT, M.D., WIENS, R.L., KNOWLES, H., GUEST, G.M.: Antithyroid antibody and chronic thyroiditis in diabetes. *J. clin. Endocr.* **23**, 119—120 (1963).
- LARDY, H.A., LEE, Y.P., TAKEMORI, A.: Enzyme responses to thyroid hormones. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **86**, 506—511 (1960).
- LAUBINGER, G.: Erfahrungen mit Guanethidin bei der Behandlung der Hyperthyreose. *Med Welt* **1967**, 1316—1319.
- LAURELL, S., TIBBLING, G.: The use of blood glycerol determination in the diagnosis of hyperthyroidism. *Clin. chim. Acta* **21**, 127—131 (1968).
- LEE, Y.P., LARDY, H.A.: Influence of thyroid hormones on L- α -glycerophosphate dehydrogenase and other dehydrogenases in various organs of the rat. *J. biol. Chem.* **240**, 1427—1436 (1965).
- LEE, Y.P., TAKEMORI, A.E., LARDY, H.A.: Enhanced oxidation of α -glycerophosphate by mitochondria of thyroid-fed rats. *J. biol. Chem.* **234**, 3051—3054 (1959).
- LEONARD, S.L.: Effect of hormones on muscle glycogenolysis in hypophysectomized animals. *Amer. J. Phys. Med.* **34**, 279—302 (1955).
- LEONARD, S.L., RINGLER, I.: Glycogenolytic effects of epinephrine in skeletal muscles of hypophysectomized rats treated with glycopeptic hormones. *Endocrinology* **55**, 212—218 (1954).
- LERMAN, J., MEANS, J.H.: Cardiovascular symptomatology in exophthalmic goiter. *Amer. Heart J.* **8**, 55—60 (1932).
- LEVIN, M.E., DAUGHADAY, W.H.: The influence of the thyroid on adrenocortical function. *J. clin. Endocr.* **15**, 1499—1503 (1955).
- LEVY, L.J., ADESMAN, J.D., SPERGEL, G.: Studies on carbohydrate and lipid metabolism in thyroid disease: Effects of glucagon. *J. clin. Endocr.* **30**, 372—379 (1970).
- LEWIS, U.J., CHEEVER, E.V., LAAN, W.P. VAN DER: Studies on the growth hormone of normal and dwarf mice. *Endocrinology* **76**, 210—215 (1965).
- LINQUETTE, P., FOSSATI, P., FOURLINNIE, J.C., MAY, J.P.: Insulin secretion and adrenergic β -receptors in hyperthyroidism. *Diabetologia* **6**, 54 (1970) (Abstract).

- LÖFFLER, G., WEINGES, K.F.: Die endokrine Beeinflussung des Stoffwechsels im Fettgewebe. Dtsch. med. Wschr. **91**, 773–778 (1966).
- LONDONG, V., BLUMBERG, K., ERHARDT, F., MÜLLER, O.A., PICKARDT, R.C., SCRIBA, P.C., WERDER, K. v., DIETERLE, P.: Hemmung der TSH-Sekretion durch Hypoglykämie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **79**, 1235–1237 (1973).
- LOSERT, W.: Beziehungen zwischen Elektrolythaushalt und Kohlenhydratstoffwechsel. Dtsch. med. Wschr. **93**, 1723–177732 (1968).
- LOUBATIÈRES, A., MARIANI, M.M., SOREL, G., SAVI, L.: The action of β -adrenergic blocking and stimulating agents on insulin secretion: Characterization of the type of β receptor. Diabetologia **7**, 127–132 (1971).
- LUKENSMEYER, W.W., HEGE, J.H., THEIL, G.B., WILSON, W.R.: Calcium and phosphorus metabolic studies in triiodothyronine-induced hypermetabolism. Amer. J. med. Sci. **250**, 282–291 (1970).
- MACHO, L.: The influence of endocrine glands on carbohydrate metabolism. II. Glucose tolerance and clearance of glucose in healthy subjects and in patients with hypo- and hyperthyroidism. Acta med. scand. **160**, 485–490 (1958).
- MACHO, L.: Influence of endocrine glands on carbohydrate metabolism: II. The effect of thyroid gland on the insulin sensitivity in rabbits. Arch. Physiol. **67**, 4–7 (1959).
- MACLAGAN, N.F., RUNDLE, F.F.: Liver function in thyrotoxicosis. Quart. J. Med. **9**, 215–228 (1940).
- MAGNUS-LEVY, A.: Über den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyroidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. Berl. klin. Wschr. **22**, 650 (1895).
- MAGNUS-LEVY, A.: Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Z. klin. Med. **33**, 269 (1897).
- MALAISSÉ, W.J., MALAISSÉ-LAGAE, F., McCRAW, E.F.: Effects of thyroid function upon insulin secretion. Diabetes **16**, 643–646 (1967).
- MANDEL, L.R., KUEHL, F.A.: Lipolytic action of 3,3',5-triiodothyronine, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor. Biochem. biophys. Res. Commun. **28**, 13–18 (1967).
- MARIČEK, R.L., FELDMAN, J.M.: Effect of hyperthyroidism on insulin and glucose dynamics in rabbits. Endocrinology **92**, 1604–1611 (1973).
- MARFÉ, L., BERTHAUX, P.: Les anticorps antithyroglobuline chez les diabetiques ages. Rev. franç. Gèront. **11**, 7–9 (1965).
- MARGOLIUS, H.S., GAFFNEY, T.: The effects of injected norepinephrine and sympathetic nerve stimulation in hypo- and hyperthyroid dogs. J. Pharmacol. exp. Ther. **149**, 329–332 (1965).
- MARINI, D.: Remarks on the pathogenesis of Graves' disease. Amer. J. med. Sci. **180**, 767–769 (1930).
- MARKS, B.H., KIEM, I., HILLS, G.: Endocrine influences on fat and carbohydrate metabolism in man. I. Effect of hyperthyroidism on fasting nonesterified fatty acid concentration and on its response to glucose ingestion. Metabolism **9**, 1133–1139 (1960).
- MARSDEN, C.D., GIMLETTE, T.M.D., McALLISTER, R.G., OWEN, D.A.L., MILLER, T.N.: Effect of β -adrenergic blockade on finger tremor and achilles reflex time in anxious and thyrotoxic patients. Acta endocr. (Kbh.) **57**, 353–362 (1968).
- MARTIN, M.M., MINTZ, D.H., TAMAGAKI, H.: Effect of altered thyroid function upon steroid circadian rhythm in man. J. clin. Endocr. **23**, 242–247 (1963).
- MARTIUS, C., BIELING, H., NITZLITZOW, D.: Vergleich der Wirkung von Thyroxin auf den Grundumsatz und die Atmungskettenphosphorylierung. Biochem. Z. **327**, 163–169 (1955a).
- MARTIUS, C., HESS, B.: The mode of action of thyroxine. Arch. Biochem. Biophys. **33**, 486–487 (1951).
- MARTIUS, C., HESS, B.: Über den Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone. Biochem. Z. **326**, 191–203 (1955b).
- MATTONET, C.: Chemischer Beitrag zur Frage der Herzmuskelschädigung durch Thyroxin. Z. ges. exp. Med. **90**, 237–244 (1933).
- McEACHERN, D.: Metabolism of isolated surviving tissues from animals rendered hyperthyroid with thyroxine. Bull. Johns Hopk. Hosp. **56**, 145–179 (1935).
- McGAVACK, T.H., SEEGER, W., HAAR, H.O., ENZINGER, J., ERK, V.: Thyroid function of diabetic patients as influenced by the sulfonylureas. Ann. N.Y. Acad. Sci. **71**, 268–274 (1957).
- McGAVACK, T.H., SEEGER, W., HAAR, H., ERK, V.: Some clinical experiences with the arylsulfonylureas in the management of diabetes mellitus. Metabolism **5**, 919–924 (1953).
- McGILLIVRAY, H., ACETO, T., FROHMAN, L.A.: Plasma growth hormone responses and growth retardation of hypothyroidism. Amer. J. Dis. Childh. **115**, 273–278 (1968).

- McGUIRE, J.S., TOMKINS, G.M.: The effect of thyroxin-administration on the enzymic reduction A_4 -3-ketosteroids. *J. biol. Chem.* **234**, 791—794 (1959).
- MEANS, J.H., DEGROOT, L., STANBURY, J.B.: *The thyroid and its diseases*, 3rd ed. New York: McGraw Hill Book Co. 1963.
- MENAHAN, L.A., WIELAND, O.: The role of thyroid function in the metabolism of perfused rat liver with particular reference to gluconeogenesis. *Europ. J. Biochem.* **10**, 188—194 (1969).
- MENZINGER, G., FALLUCA, F., JAVICOLI, M., TAMBURRANO, G., ANDREANI, D.: Diabetes in primary adult myxoedema and in iatrogenic myxoedema. *Diabetologia* **6**, 640 (1970) (Abstract).
- MEYTHALER, F., MANN, H.: Über den Einfluß der Schilddrüse auf den Kohlenhydratstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **16**, 983—1007 (1937).
- MIKULAY, L., NÉMETH, S.: Zum Problem der Nebennierenrindenfunktion bei der Thyreotoxikose. *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 384—388 (1958).
- MILLER, W.L., DULIN, W.E.: Orinase, a new oral hypoglycemic compound. *Science* **123**, 584—585 (1956).
- MINOZZI, M., FAGGIONO, M., LOMBARDI, G., CARELLA, C., CRISCUOLO, T., OLIVER, CH., VAGUE, PH.: Somatotrophic and corticotrophic functions in primary hypothyroidism before and after thyroxine treatment. *Acta endocr. (Kbh.)* **74**, 483—491 (1973).
- MIRSKY, I.A., BROH-KAHN, R.H.: The effect of experimental hyperthyroidism on carbohydrate metabolism. *Amer. J. Physiol.* **117**, 6—12 (1936).
- MONEY, W.L.: The interrelation of the thyroid and the adrenals. In: *The thyroid*. Brookhaven. Symposium in Biology, Upton, Brookhaven, National Laboratory, 1954.
- Moore, J.M., Glass, M.B., McE. Neilson, J.: Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus. *Lancet* **1963****II**, 645—647.
- MOSELEY, V., CHORNOCK, F.W.: Intubation studies of the human small intestine. XXV. The absorption of galactose from the intestine of normal individuals and thyrotoxic patients. *J. clin. Invest.* **26**, 11—17 (1947).
- MOSES, C., SUNDER, J.-H., VESTER, J.W., DANOWSKI, T.S.: Hydrocortisone and/or desiccated thyroid in physiologic dosage. XI. Effects of thyroid hormone excesses on lipids and other blood and serum solutes. *Metabolism* **13**, 717—728 (1964).
- MÜLLER, F.: Beiträge zur Kenntnis der Basedow'schen Krankheit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **51**, 335 (1893).
- MUNRO, D.S., RENSCHLER, H., WILSON, G.M.: Exchangeable potassium and sodium in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* **7**, 124—132 (1958).
- MURAD, S., FREDLAND, R.A.: Effect of thyroxine administration on enzymes associated with glucose metabolism in the liver. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **124**, 1176—1178 (1967).
- NERUP, J., BINDER, C.: Thyroid, gastric and adrenal autoimmunity in diabetes mellitus. *Acta endocr. (Kbh.)* **72**, 279—286 (1973).
- NIESCHLAG, E., WÖRDEHOFF, B., GILFRICH, H.J., MICHAELIS, J., OVERZIER, C.: Kohlenhydratstoffwechsel bei Hyperthyreose: Einfluß einer thyreostatischen Therapie auf orale und intraveröse Glucosetoleranz und Insulinaktivität. *Acta endocr. (Kbh.)* **67**(2), 277—287 (1971).
- NIKKILÄ, E.A., KEKKI, M.: Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *J. clin. Invest.* **51**, 2103—2114 (1972).
- NISHIKAWARA, M.T.: Thyroid control of glucokinase and glucose-6-phosphatase activity of rat intestinal mucosa. *Fed. Proc.* **17**, 118—121 (1958).
- NISHIKAWARA, M.T.: Hexokinase and phosphatase activities of intestinal mucosa following thyroidectomy and thyroid administration. *Endocrinology* **68**, 850—854 (1961 a).
- NISHIKAWARA, M.T., GABRIELSON, E.: Hexokinase and phosphatase activities of the intestinal mucosa in hypophysectomized and thyroid-treated hypophysectomized rats. *Endocrinology* **68**, 855—857 (1961 b).
- NISSLEY, S., FRASH, L.A., BLIZZARD, M., SPERLING, M., CHILDS, B.: Comparison of juvenile diabetes with positive and negative organ specific antibody titers. Evidence for genetic heterogeneity. *Diabetes* **22**, 63—65 (1973).
- NOLTE, J., PETTE, D., BACHMAIER, B., KIEFHABER, P., SCHNEIDER, H., SCRIBA, P.C.: Enzyme response to thyrotoxicosis and hypothyroidism in human liver and muscle: comparative aspects. *Europ. J. clin. Invest.* **2**, 141—149 (1972).
- OBERDISSE, K., KLEIN, E.: *Die Krankheiten der Schilddrüse*. Stuttgart: G. Thieme 1967.

- ODELL, W.D., WILBER, J.F., UTIGER, R.: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Progr. Hormone Res.* **23**, 47–96 (1967).
- PAGNI, G., HOET, J.J.: L'influence de la fonction thyroïdienne sur la secretion cortisoloque chez l'homme. *Fol. endocr. (Rom)* **13**, 644–650 (1960).
- PERLMAN, L.V.: Familial incidence of diabetes in hyperthyroidism. *Ann. intern. Med.* **55**, 796–799 (1961).
- PETERSON, R.E.: The influence of the thyroid on adrenal cortical function. *J. clin. Invest.* **37**, 736–743 (1958).
- PETIT, M.D., LANDING, B.H., GUEST, G.M.: Antithyroid antibody in juvenile diabetes. *J. clin. Endocr.* **21**, 209–210 (1961).
- PFEIFFER, E.F., MELANI, F.: Menschliches Wachstumshormon. Darstellung, Bestimmung im Blute und klinische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 846–856 (1968).
- PICKARDT, C.R., ERHARDT, F., GRÜNER, J., HORN, K., SCRIBA, P.C.: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRH bei blander Struma: Diagnostische Bedeutung und pathophysiologische Folgerungen. *Klin. Wschr.* **50**, 1134–1137 (1972).
- PICKARDT, C.R., ERHARDT, F., HORN, K., LEHNERT, P., SCRIBA, P.C.: Therapeutische Suppression der TSH-Sekretion bei blander Struma. Rezidiv-Struma und zur Rezidiv-Prophylaxe nach Struma-Resektion. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **80**, im Druck (1974).
- PIRART, J.: Action diabétogène de la thyroïde. *Ann. Endocr. (Paris)* **62**, 27–42 (1965).
- PITRA, C., KRAUSE, E.G., WOLLENBERGER, A.: Trijodthyronin-stimulierte Aktivitätserhöhung einiger Enzyme des Glykogenstoffwechsels und der Glykolyse im Skelettmuskel hypothyreoter Ratten und ihre Beeinflussung durch Actinomycin D. *Endokrinologie* **54**, 225–237 (1969).
- PORTE, D., GRABER, A., KUZUYA, T., WILLIAMS, R.H.: Epinephrine inhibition of insulin release. *J. clin. Invest.* **44**, 1087 (1965).
- PORTIOLI, I., ROCCHI, F.: Sulfonylureas and hypothyroidism. *Lancet* **1969i**, 681.
- PORTNAY, G.L., O'BRIAN, J.T., BUSH, J., VAGENAKIS, A.G., AZIZI, F., ARKY, A.R., INGBAR, S.H., BRAVERMAN, L.E.: The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH. *J. clin. Endocr.* **39**, 191–194 (1974).
- POTOP, I.: Influence of thyroxine on carbohydrate metabolism in the brain in chronic experiments. *Biokhimia* **23**, 8–12 (1958). *Zit. nach F.L. HOCH*. Biochemical actions of thyroid hormones. *Physiol. Rev.* **42**, 605–673 (1962).
- QUAMBE, H.J., SCHLEUSENER, H., WEGENER, F.: STH und Insulinsekretion bei der Hyper- und Hypothyreose. 14. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, Heidelberg 1968, S. 379–383. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- RADO, J.P., TAKO, J.: Adrenocortical insufficiency in spite of high corticosteroid excretion in a patient with thyrotoxicosis. *Endokrinologie* **52**, 327–334 (1968).
- RAMEY, E.R., BERNSTEIN, H., GOLDSTEIN, M.S.: Effect of sympatholytic blocking agents on increased oxygen consumption following administration of thyroxine. *Fed. Proc.* **14**, 118–125 (1955).
- RANDLE, P.J., GARLAND, P.B., HALES, C.N., NEWSHOLME, E.A.: The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* **1963i**, 785–789.
- RAPTIS, S., RAU, R.M., SCHRÖDER, K.E.: The dynamics of insulin secretion in hypothyroidism before and during substitution therapy. *Diabetologia* **6**, 80 (1970b) (Abstract).
- RAPTIS, S., RAU, R.M., SCHRÖDER, K.E., ROTHENBUCHER, G., PFEIFFER, E.F.: Die Dynamik der Insulinsekretion bei der Hypothyreose vor und während der Substitutionstherapie. *Klin. Wschr.* **48**, 362–365 (1970a).
- RAPTIS, S., ROTHENBUCHNER, G., CZAJA, W., SCHRÖDER, K.E., LOOS, U., BIRK, J.: The influence of long-term treatment with glibenclamide on functions of the pituitary-thyroid system in the diabetic. *Diabetologia* **10**, 398 (1974).
- REGAN, J.F., WILDER, R.M.: Hyperthyroidism and diabetes. *Arch. intern. Med.* **65**, 1116–1122 (1940).
- RENAULD, A., SVERDLIK, R.C., ANDRADE, L.L.: Effects of hypothyroidism on serum immunoreactive insulin, free fatty acids and blood sugar in the dog as tested for oral glucose tolerance. *Horm. Metab. Res.* **6**, 137–141 (1974).
- RENAULD, A., SVERDLIK, R.C., ANDRADE, L.L., RODRÍGUEZ, R.R.: Studies on the effect of thyroxine replacement therapy on the increased insulin response to hyperglycemia in the thyroidectomized dog. *Horm. Metab. Res.* **4**, 373–376 (1972).

- RICH, C., BIERMAN, E.L., SCHWARTZ, I.L.: Plasma nonesterified fatty acids in hyperthyroid states. *J. clin. Invest.* **38**, 275—278 (1959).
- RINKOFF, S., FRIED, J.R., ROSSMAN, L., SPRING, M.: Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: Clinical evaluation of 142 cases. *N.Y. J. Med.* **54**, 2470 (1954).
- ROMEIS, B.: Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins. I. Mitteilung: Über die Wirkung des Thyroxins auf Körpergewicht und Leberglykogen weißer Mäuse. *Biochem. Z.* **135**, 85 (1923).
- ROOT, H.F., BRADLEY, R.F.: Clinical disorders of the glands of internal secretion complicating diabetes. In: *The treatment of diabetes mellitus*, ed.: E.P. JOSLIN and H.F. ROOT, 10. edit. Philadelphia: Lea & Febiger 1959.
- ROSENFELD, P.S., ROSENBERG, I.N.: Effect of altered thyroid status upon epinephrine induced lipolysis in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **118**, 221—225 (1965).
- ROSENFELD, P.S., WOLL, M.S., DANFORTH, E.: Growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.* **29**, 777—780 (1969).
- ROSENQVIST, U.: Inhibition of noradrenaline-induced lipolysis in hypothyroid subjects by increased α -adrenergic responsiveness. *Acta med. scand.* **192**, 353—360 (1972a).
- ROSENQVIST, U.: Noradrenaline-induced lipolysis in subcutaneous adipose tissue from hypothyroid subjects. *Acta med. scand.* **192**, 361—369 (1972b).
- ROSENQVIST, U., EFENDIĆ, S., JEREB, B., ÖSTMAN, J.: Influence of the hypothyroid state on lipolysis in human adipose tissue in vitro. Hypothyroid state and lipolysis. *Acta med. scand.* **189**, 381—384 (1971).
- ROTHENBUCHNER, G., RAPTIS, S., BIRK, J., LOOS, U., PFEIFFER, E.F.: Radioimmunologically measurable thyrotropin (TSH) in serum following thyrotropin releasing factor (TRF) in juvenile diabetics. *Diabetologia* **8**, 65 (1972).
- RUDY, A., BLUMGART, H.L., BERLIN, D.D.: Carbohydrate metabolism in human hypothyroidism induced by total thyroidectomy. III. A case of diabetes mellitus treated by total ablation of the normal thyroid gland. *Amer. J. med. Sci.* **190**, 51 (1935).
- RUEGAMER, W.R., NEWMAN, G.H., RICHERT, D.A., WESTERFIELD, W.W.: Specificity of the α -glycerophosphate dehydrogenase and malic enzyme response to thyroxine. *Endocrinology* **77**, 707—715 (1965).
- RUPP, J.J., DIGEORGE, A.M., PASCHKIS, K.E.: Hypothyroidism and diabetes mellitus. *Diabetes* **4**, 393—397 (1955).
- SANDHOFER, F., SAILER, S., BOLZANO, K., BRAUNSTEINER, H.: Über die Wirkung eines β -Rezeptorenblockers (Propranolol) auf die Umsatzrate der freien Fettsäuren und deren Einbauraten in Plasmatriglyceride bei Hyperthyreose. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 1319—1323 (1967b).
- SANDHOFER, F., SAILER, S., BRAUNSTEINER, H.: Plasmalipide bei Störungen der Schilddrüsenfunktion des Menschen. *Klin. Wschr.* **44**, 433—436 (1966a).
- SANDHOFER, F., SAILER, S., BRAUNSTEINER, H.: Fettsäure- und Triglyceridumsatz bei Schilddrüsenüberfunktion. *Klin. Wschr.* **44**, 1389—1393 (1966b).
- SANDHOFER, F., SAILER, S., DIENSTL, F., BRAUNSTEINER, H.: Über den Einfluß von Katecholaminen auf die Umsatzrate der freien Fettsäuren und die Bildung von Plasmatriglyceriden. *Klin. Wschr.* **45**, 486—492 (1967a).
- SANGER, B.J., HUN, E.G.: Glucose mobilization rate in hyperthyroidism. *Arch. intern. Med.* **30**, 397—406 (1922).
- SATTLER, H.: Die Basedow'sche Krankheit. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1909.
- SAVOIE, J.C., JUNGERS, P.: Intracellular potassium in hyperthyroidism. From: *Thyroid research*. Eds. C. CASSANO and M. ANDREOLI, p. 1065—1073. New York-London: Academic Press 1965.
- SCHAPIRO, S., PERCIN, C.J.: Thyroid hormone induction of α -glycerophosphate dehydrogenase in rats of different ages. *Endocrinology* **79**, 1075—1078 (1966).
- SCHEMMELE, K., LAHRTZ, HG., LEYBOLD, K., HAUPT, E., EICKENBUSCH, W.: Der Einfluß von Tolbutamid auf die Bindungskapazität von Serumweiß für 131-J-Thyroxin, 131-J-Insulin und Cortisol. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **75**, 782—785 (1969).
- SCHIECHE, M.: Myxoedem und Diabetes mellitus als Doppelerkrankung. *Endokrinologie* **49**, 81—86 (1966).
- SCHIECHE, M., REISTEL, R.: Schilddrüsenfunktion bei Diabetikern. *Z. ges. inn. Med.* **24**, 307—308 (1969).
- SCHIMKE, K., GRÜTTERS, L.: Hypothyreose und Diabetes mellitus. *Med. Klin.* **61**, 794—797 (1966).
- SCHOOT, J.B. VAN DER, MORAN, N.C.: An experimental evaluation of the reputed influence of thyroxine on the cardiovascular effects of catecholamines. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **149**, 336—340 (1965).

- SCHÜMANN, H.: Experimentelle Befunde zur Frage gesteigerter Thyroxinempfindlichkeit des mechanisch vermehrt belasteten Herzens. *Z. ges. exp. Med.* **105**, 577–583 (1939).
- SCHULZ, H., LÖW, H., ERNSTER, L., SJÖSTRAND, F.S.: Elektronenmikroskopische Studien an Leberschnitten von Thyroxin-behandelten Ratten. In: *European Regional Conference on Electron Microscopy*, edit. by F.S. SJÖSTRAND and J. RHODIN, p. 134–137. New York: Academic Press 1957.
- SCHWARTZ, I.L., DEBONS, A.F.: Action of thyroid hormone on the release of fatty acids from tissue stores. *Physiologist* **2**, 104–109 (1959).
- SCHWARZ, K.: Zur Frage der Nebennierenrindenfunktion bei Erkrankungen der Schilddrüse. I. Mitt.: Hyperthyreosen und thyreotoxische Krise. *Klin. Wschr.* **39**, 654–657 (1959).
- SCOW, R.O., CORNFIELD, J.: The effect of thyroidectomy and food intake on oral and intravenous glucose tolerances in rats. *Amer. J. Physiol.* **179**, 39–45 (1954).
- SCRIBA, P.C.: Schilddrüsenkrankheiten. In: *Endokrinologie für die Praxis*, S. 1–142. München: J.F. Lehmanns 1970.
- SCRIBA, P.C., BACHMAIER, B., BAUER, B., BOSS, N., BOTTERMANN, P., DIETERLE, P., GERBITZ, K., HENNER, J., HORN, K., KIEFHABER, P., LANDGRAF, R., NOLTE, J., PETTE, D., SCHNEIDER, H., SOUFATZOGLOU, A.: Der Einfluß von Hyper- und Hypothyreose auf Enzymaktivitäten der menschlichen Leber. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **76**, 483–485 (1970).
- SCRIBA, P.C., KIEFHABER, P., KLEMM, J., NOLTE, J.: Wechselbeziehungen zwischen Leber und Schilddrüsenfunktion. 5. Leber-Symp. Vulpera, im Druck 1975.
- SCRIBA, P.C., RICHTER, J., HORN, K., BECKBANS, J., SCHWARZ, K.: Zur Frage der Schilddrüsenfunktion bei Adipositas. *Klin. Wschr.* **45**, 323–324 (1967); **46**, 1058 (1968).
- SEGGERS, W., MCGAVACK, T.H., HAAR, H.O., ERK, V., SPELLEN, B.: Influence of the arylsulfonyleureas on thyroid function in older diabetic men and women. *J. Amer. Geriat. Soc.* **5**, 739–745 (1957).
- SENDRAIL, M., BRU, A., BLUM, C.: L'insuline, hormone de stimulation thyroïdienne en physiopathologie humaine. *Ann. Endocr. (Paris)* **29**, 681–697 (1968).
- SHAH, J.H., CERCHIO, G.M.: Hypoinsulinemia of hypothyroidism. *Arch. intern. Med.* **132**, 657–661 (1973).
- SHAH, J.H., CERCHIO, G.M., POPOVICH, P.A.: Early phase insulin release in hypothyroidism. *Diabetes* **20**, 376 (1971).
- SIMKINS, S.: Antihydroglobulin antibodies in diabetes mellitus. *Diabetes* **17**, 136–140 (1968).
- SIMS, F.A.H., BRAY, G.A., DANFORTH, E., JR., GLENNON, J.A., HORTON, E.S., SALANS, L.B., O'CONNEL, M.: Experimental obesity in man. VI. The effect of variations in intake of carbohydrate on carbohydrate, lipid, and cortisol metabolism. In: *Lipid metabolism, obesity, and diabetes mellitus: Impact upon atherosclerosis*. Hrsg. H. GRETEN, R. LEVINE, E.F. PFEIFFER, A.E. RENOLD. *Horm. Metab. Res., Suppl.* No 4, 70 (1974).
- SINGH, I., SRIVASTAVA, M.C.: Hyperglycemia, keto-acidosis and coma in a nondiabetic hyperthyroid patient. *Metabolism* **17**, 893–895 (1968).
- SKINNER, N.S., HAYES, R.L., HILL, S.R.: Studies on the use of chlorpropamide in patients with diabetes mellitus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **74**, 830–837 (1959).
- SLAVNOV, V.N., YEFIMOV, A.S., SHIEVCHENKO, ZH.B.: Role of metabolic disorders of thyroid hormones in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrinologie (Lpz.)* **63**, 225–230 (1974).
- SMITH, J., GILLILAND, J.C.: Longstanding diabetes without complications, and Graves' disease followed by spontaneous myxoedema. *Proc. roy. Soc. Med.* **54**, 346–351 (1961).
- SPIRO, M.J., BALL, E.G.: Comparison of pathways of glucose catabolism in normal and hyperthyroid rats. *J. biol. Chem.* **231**, 31–40 (1958).
- STAFFURTH, J.S., THOMPSON, J.C.: Muscle potassium in thyrotoxicosis. *Metabolism* **14**, 241–245 (1965).
- STAMP, T.C.B., DOAR, J.W.H., WYNN, V.: Observations on some effects of L-triiodothyronine on carbohydrate and lipid metabolism in man. *J. clin. Path.* **22**, 132–135 (1969).
- STERNHEIMER, R.: The effect of a single injection of thyroxine on carbohydrates, protein and growth in the rat liver. *Endocrinology* **25**, 899–908 (1939).
- STOFFER, S.S., JIANG, N.S., GORMAN, C.A., PIKLER, G.M.: Plasma catecholamines in hypothyroidism and hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* **36**, 587–589 (1973).
- STRAUCH, G., MODIGLIANI, E., BRICAIRE, H.: Growth hormone response to arginine in normal and hyperthyroid females under propranolol. *J. clin. Endocr.* **29**, 606–608 (1969).
- SVEDMYR, N.: Studies on the relationships between some metabolic effects of thyroid hormones and catecholamines in animals and man. *Acta physiol. scand.* **68**, Suppl. 274, 1–46 (1966).

- SWANSON, H.E.: Interrelationships between thyroxine and adrenalin in the regulation of oxygen consumption in the albino rat. *Endocrinology* **59**, 217—225 (1956).
- THOMAS, F.B., CALDWELL, J.H., GREENBERGER, N.J.: Steatorrhea in thyrotoxicosis. Relation to hypermotility and excessive dietary fat. *Ann. intern. Med.* **78**, 669—675 (1973).
- TIBBLING, G.: Glycerol turnover in hyperthyroidism. *Clin. chim. Acta* **24**, 121—127 (1969).
- TOFT, A.D., BOYNS, A.R., COLE, E.N., GROOM, G.V., HUNTER, W.M., IRVINE, W.J.: The effect of thyrotrophin-releasing hormone on plasma prolactin and thyrotrophin levels in primary hypothyroidism. *Clin. Endocr.* **2**, 289—295 (1973).
- TRISOTTO, A., FEDERSPIL, G., SCANDELLARI, C., LAZZARIN, M., FREZZATO, S., MUGGEO, M., TIENGO, A.: Oral glucose tolerance and insulin response in thyrotoxicosis and in myxoedema. *Acta diabet. lat.* **6**, 332—345 (1969).
- TROEN, P., TAYMOR, R.C., GOLDBERG, B.J.: Thyroid crisis associated with diabetic coma. *New Engl. J. Med.* **244**, 394—399 (1951).
- UTIGER, R.D.: Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. *J. clin. Invest.* **44**, 1277—1286 (1965).
- VAUGHAN, M.: An in vitro effect of triiodothyronine on rat adipose tissue. *J. clin. Invest.* **46**, 1482—1491 (1967).
- VINIK, A., PIMSTONE, B., BUCHANAN-LEE, B.: Impairment of hyperglycemia induced growth hormone suppression in hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* **28**, 1534—1538 (1968).
- VINIK, A.I., PIMSTONE, B.L., HOFFENBERG, R.: Studies on raised free fatty acids in hyperthyroidism. *Metabolism* **19**, 93—101 (1970).
- WAYNE, E.J.: Clinical and metabolic studies in thyroid disease. *Brit. med. J.* **1960**, 1—11, 78—90.
- WEEKE, J., HANSEN, A.P.: Serum thyrotropin during daily life and in response to thyrotropin releasing hormone in normal subjects and juvenile diabetics. *Diabetologia* **10**, 101—104 (1974).
- WEINSTEIN, A.: Diabetes mellitus and myxedema. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **51**, 27—40 (1932).
- WERNER, S.C.: The thyroid. 2nd ed. New York: Harper & Row 1962.
- WERTHEIMER, E., BENTOR, V.: Metabolic changes in the rat diaphragm during heat regulation. *Metabolism* **2**, 536—545 (1953).
- WERTHEIMER, E., BENTOR, V., WURZEL, M.: In vitro demonstration of metabolic changes during heat regulation in rats. *Biochem. J.* **56**, 297—302 (1954).
- WESTERFELD, W.W., RICHERT, D.A., RUEGAMER, W.R.: New Assay procedure for thyroxine analogs. *Endocrinology* **77**, 802—811 (1965).
- WHITE, J.E., ENGEL, F.L.: A lipolytic action of epinephrine and norepinephrine on rat adipose tissue in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **99**, 375—378 (1958a).
- WHITE, J.E., ENGEL, F.L.: Lipolytic action of corticotropin on rat adipose tissue in vitro. *J. clin. Invest.* **37**, 1556—1563 (1958b).
- WIELAND, H., SEIDEL, W.: Plasmalipoproteine bei Patienten mit Hyperthyreose: Isolierung und Charakterisierung eines abnormen High-Density-Lipoproteins. *Z. klin. Chem.* **10**, 311—321 (1972).
- WILDER, R.M.: Hyperthyroidism, myxedema and diabetes. *Arch. intern. Med.* **38**, 736 (1926).
- WILDER, R.M., FORSTER, R.F., PEMBERTON, J.: Total thyroidectomy in diabetes mellitus. *Proc. Mayo Clin.* **8**, 720—726 (1933).
- WILDER, R.M., FORSTER, R.F., PEMBERTON, J.J.: Total thyroidectomy in diabetes mellitus. *Endocrinology* **18**, 455—456 (1934).
- WILSON, W.R., THEILEN, E.O., FLETCHER, F.W.: Pharmacodynamic effects of beta-adrenergic receptor blockade in patients with hyperthyroidism. *J. clin. Invest.* **43**, 1697—1703 (1964).
- WILSON, W.R., THEILEN, E.O., HEGE, J.H., VALENCA, M.R.: Effects of beta-adrenergic receptor blockade in normal subjects before, during and after triiodothyronine induced hypermetabolism. *J. clin. Invest.* **45**, 1159—1169 (1966).
- WISWELL, J.G., HURWITZ, G.E., CORONHO, V., BING, O.H.L., CHILD, D.L.: Urinary catechol amines and their metabolites in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J. clin. Endocr.* **23**, 1102—1106 (1963).
- WOEBER, K.A., ARKY, R., BRAVERMAN, L.E.: Reversal by guanethidine of abnormal oral glucose tolerance in thyrotoxicosis. *Lancet* **1966**, 895—898.
- YALOW, R.S., BERSON, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. clin. Invest.* **39**, 1157—1175 (1960).
- YEUNG, R.T.T.: Effect of propranolol on plasma growth hormone response in insulin-induced hypoglycemia in thyrotoxic patients. *J. clin. Endocr.* **37**, 968—973 (1973).
- YOUNG, J.W.: Effects of D- and L-thyroxine on enzymes in liver and adipose tissue of rats. *Amer. J. Physiol.* **214**, 378—383 (1968).