

## Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ 가 돼지 간 및 신장의 절편 및 추출액에서의 T<sub>4</sub>로 부터 T<sub>3</sub>로의 말초전환에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

김경래 · 이은직 · 조재화 · 남문석 · 남수연  
송영득 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

### The Effect of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ on Extra Thyroidal Conversion of T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub> in Slices and Extracts of Porcine Liver and Kidney

Kyung Rae Kim, M.D., Eun Jig Lee, M.D., Jae Wha Joe, M.D., Moon Suk Nam, M.D.,  
Su Youn Nam, M.D., Young Duk Song, M.D., Sung Kil Lim, M.D.,  
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

#### ABSTRACT

Abnormal thyroid function is seen in a wide variety of patients with acute and chronic nonthyroidal-illness, consisting of reduction in both thyroid function and peripheral T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub> conversion including decreased serum thyroxine(T<sub>4</sub>), decreased triiodothyronine and normal or slightly increased serum TSH. Recently increasing awareness of the role of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in systemic illness led us to consider a possible contribution of TNF- $\alpha$  to thyroid dysfunction in this setting. So we hypothesized that TNF- $\alpha$  might affect peripheral conversion of T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub>. We, therefore, explored the effects of TNF- $\alpha$  in slices and extracts of porcine liver and kidney. Thyroxine(T<sub>4</sub>, 5 $\mu$ g/ml) was incubated in 0.15M phosphate buffer(PH 7.4) with slices (approximately 0.3 g-equivalent of tissue) and extracts (approximately 0.23 g-equivalent of tissue) of porcine liver and kidney with various concentrations(0~500pg/ml) of recombinant human TNF- $\alpha$  for 2 hours at 37 $^{\circ}$ C, and the T<sub>3</sub> generated during incubation was measured by radioimmunoassay of an ethanol extracts of the extracts and the homogenates of the slices.

The slices produced more T<sub>3</sub> than extracts and the kidney was more active than the liver. TNF- $\alpha$  inhibited T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub> conversion in dose-dependent manner in slices and extracts of porcine liver and kidney. Our data suggest that TNF- $\alpha$  have inhibitory effect of T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub> conversion in liver and kidney(J Kor Soc Endocrinol 10:242~248, 1995).

---

**Key Words:** TNF- $\alpha$ , T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub> conversion, porcine liver and kidney

## 서 론

Sick euthyroid syndrome이란 임상적으로 정상 갑상선기능으로 생각되는 급성 및 만성 비갑상선질환에서 혈중 갑상선호르몬치에 변화가 나타나는 것을 말하며, 주로는 T<sub>3</sub>의 저하가 나타난다[1~4].

Sick euthyroid syndrome의 발병기전에 대해서는 여러 가지로 설명하고 있으나, 가장 큰 원인은 말초 즉 간, 근육, 뇌등에서의 5'-deiodinase의 활성도장애에 의해 말초에서의 T<sub>4</sub>로부터 T<sub>3</sub>로의 전환 감소에 의한 혈중 T<sub>3</sub>의 감소로 여기고 있다[4].

최근에는 급성 및 만성 질환의 진행과정에 있어서 cytokine들이 중요한 역할을 한다는 보고들과 함께 그 중에서도 cachectin이라고도 불리는 TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[5, 6]. TNF- $\alpha$ 는 여러가지 자극에 의하여 monocyte와 macrophage에서 분비되는 peptide hormone으로서 폐혈성 속의 진행에 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다[7, 8]. 반복해서 다량의 TNF- $\alpha$ 를 실험동물에 투여하면 만성 감염성질환에서 나타나는 특징적인 증후군들이 유발된다[9]. 더우기 TNF- $\alpha$ 는 급성 및 만성 비갑상선질환의 혈청에서 증가되어 검출된다[5, 10].

TNF- $\alpha$ 가 sick euthyroid syndrome의 진행과정에 중요한 매개체로 생각되기 때문에 TNF- $\alpha$ 는 비갑상선질환에서 나타나는 비정상적인 갑상선호르몬의 양상에 기여할 것으로 생각된다. 1990년 Mooradian 등[5]은 비갑상선질환환자에 있어서 TNF- $\alpha$ 의 농도와 혈중 T<sub>3</sub>치에는 음의 상관관계가 있음을 보고하였고, 1990년 Poll 등[11]은 정상인에 Human recombinant TNF- $\alpha$ 를 투여하여 비갑상선질환에서 나타나는 갑상선호르몬의 양상이 그대로 나타남을 보고하여 TNF- $\alpha$ 가 sick euthyroid syndrome의 주요 매개물질임을 확인하였다.

TNF- $\alpha$ 가 혈중 갑상선호르몬에 영향을 주는 기전은 다시 몇가지로 나누어 생각해 볼 수 있는데, 첫째는 갑상선기능을 조절하는 TSH분비에 영향을 주거나, 둘째, 갑상선에 직접 작용하여 갑상선호르몬의 생산 및 분비를 억제하는 것이고, 셋째는 말초에서 5'-monodeio-

dinase 활성억제에 의한 T<sub>4</sub>로부터 T<sub>3</sub>로의 전환억제 혹은 갑상선호르몬의 대사에 영향을 주는것 등이다[6]. 물론 이런 TNF- $\alpha$ 의 작용은 여러 부분에서 억제효과를 동시에 미칠 가능성도 있다.

따라서 본 연구에서는 급성 및 만성 비갑상선질환에서 증가하여 갑상선호르몬변화에 영향을 주는 것으로 알려진 TNF- $\alpha$ 가 말초에서 5'-monodeiodinase 활성억제에 의한 T<sub>4</sub>의 T<sub>3</sub>로의 전환에 억제효과가 있는가를 돼지 간 및 신장의 절편과 추출액을 이용하여 확인하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 돼지 간 및 신장의 추출액 조제 및 시험관내에서 T<sub>4</sub>의 T<sub>3</sub> 전환연구

간 및 신장은 축협 서울공판장에서 바로 잡은 돼지로 부터 적출하여 얻었으며, 실험실까지는 4℃ 멸균 PBS solution에 넣어 운반하였다. 간은 안쪽의 간실질을 사용하였고, 신장은 피질만을 분리하여 사용하였다.

간 및 신장은 4℃ 0.15M NaPO<sub>4</sub> buffer(PH 7.4)로 세척하고, 물기를 흡인하고 중량을 측정후에 2배의 같은 buffer를 추가한후에 균질기를 이용하여 균질화하였다. 균질액은 3,000 rpm에서 5분간 2번 원심분리 한 후 상층액을 취하였다.

시험관내에서 TNF- $\alpha$ 가 T<sub>4</sub>의 T<sub>3</sub>로의 전환에 미치는 효과를 측정하기 위하여 간 및 신장의 추출액, 지방산성 T<sub>4</sub>(Sigma), TNF- $\alpha$ (Sigma) 및 NaPO<sub>4</sub> buffer를 혼합하여 37℃에서 2시간 배양하였다. 반응혼합물의 최종부피는 1ml이었고, 혼합물의 최종 농도는 T<sub>4</sub> 5 $\mu$ g/ml, 조직 0.23g에 해당하는 추출액, TNF- $\alpha$  0, 100, 200, 500pg/ml 혹은 propylthiouracil(PTU) 2ug/ml, 0.15M NaPO<sub>4</sub> buffer PH 7.4 이었다. 배양이 끝나면 2배 용적의 95% 에탄올을 가하여 반응을 중단시키고 에탄올에 추출된 T<sub>3</sub>의 양을 방사면역측정법으로 측정하였다[12].

### 2. 돼지 간 및 신장의 절편 조제 및 시험관내에서 T<sub>4</sub>의 T<sub>3</sub> 전환연구

간실질 및 신피질을 4℃ 0.15M NaPO<sub>4</sub> buffer(PH 7.4)로 세척하고, 물기를 흡인하고 잘게 잘른후, 중량을

측정하고 2배의 같은 buffer를 추가하였다. 모든 조작은 4°C하에서 시행하였다.

다음 간 및 신장의 절편, 지방사성 T<sub>4</sub>, TNF-α 및 NaPO<sub>4</sub> buffer를 혼합하여 37°C에서 2시간 배양하였다. 반응혼합물의 최종부피는 1ml 이었고, 혼합물의 최종 농도는 T<sub>4</sub> 5μg/ml, 조직 0.3g에 해당하는 절편, TNF-α 0, 100, 200, 500pg/ml 혹은 propylthiouracil(PTU) 2 μg/ml, 0.15M NaPO<sub>4</sub> buffer PH 7.4 이었다. 배양이 끝나면 바로 4°C로 차게 하여 반응을 중단시키고, 4°C에서 균질기로 균질액을 만든후 바로 2배 용적의 95% 에탄올을 가하였다. 다음 3,000rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 취하여 에탄올에 추출된 T<sub>3</sub>의 양을 방사면역측정법으로 측정하였다[12].

### 3. 통계적 처리

실험결과는 평균과 표준편차로 표시하였으며, TNF-α의 농도에 따른 T<sub>3</sub> 생산량의 비교는 ANOVA검정을 하였고, 절편과 추출액간의 차이와 간과 신장사이의 차이는 Student T-test를 하였으며, p-value가 최소 0.05이었을 때를 유의한 한계의 차이로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 돼지 간 및 신장의 절편 및 추출액에서의 T<sub>3</sub> 생성량의 비교

생성된 T<sub>3</sub> 양은 조직 단위 g 당, 배양 단위 시간당, 첨가한 T<sub>4</sub> ug당 생성된 T<sub>3</sub>의 양으로 표시하였으며, 간 절편에서는 31.3±5.2ng, 신장절편에서는 50.3±4.5ng, 간추출액에서는 20.3±5.7ng, 신장추출액에서는 44.7±6.9ng이 생성되었다.

또한 생성된 T<sub>3</sub>의 양을 비교해본 결과, 추출액에서

Table 1. Comparison of the Amounts of T<sub>3</sub> Generated during Incubation of Various Porcine Tissues with T<sub>4</sub>

Tissue	T <sub>3</sub> generated during incubation (ng/ug T <sub>4</sub> /g-eq tissue)	
Slices	Liver	31.3 ± 5.2
	Kidney	50.3 ± 4.5
Extracts	Liver	20.3 ± 5.7
	Kidney	44.7 ± 6.9

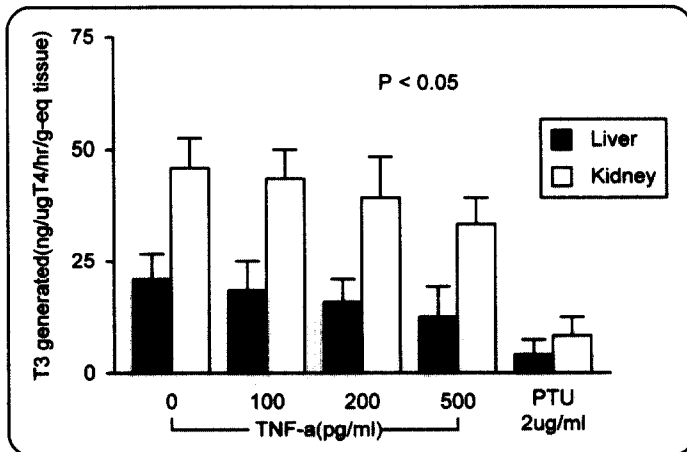


Fig. 1. The inhibitory effect of TNF-α on the conversion of non-radioactive T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub> in extracts of porcine liver and kidney. Incubation mixtures containing the indicated concentrations of TNF-α were incubated for 2 hours at 37°C, as described in methods(p<0.05 by ANOVA).

보다는 절편에서, 보다 유의있게 많은 양의 T<sub>3</sub>가 생성되었으며(p<0.05), 또한 추출액에서 보다는 절편에서 유의있게 많은 양의 T<sub>3</sub>가 생성되었다(Table 1).

## 2. TNF- $\alpha$ 농도에 따른 돼지 간 및 신장의 추출액에서의 T<sub>3</sub> 생성량의 비교

돼지 간 및 신장의 추출액에 TNF- $\alpha$ 를 첨가하였을때 dose dependent manner로 유의있게 T<sub>3</sub>의 생성량이 감소하는 것을 볼 수 있었다(p<0.05)(Fig. 1). PTU 2 $\mu$ g/ml을 투여했을 경우에는 T<sub>3</sub> 생성량이 75%까지 감소하는 것을 볼 수 있었으나, TNF- $\alpha$ 를 투여한 경우에는 500 pg/ml의 농도에서 30%의 감소를 관찰할 수 있었다. 또한 T<sub>3</sub> 생성율은 신장이 간보다 유의있게 컸으나, TNF- $\alpha$ 에 의한 억제 효과는 간과 신장에서 유의있는 차이는 없었다.

## 3. TNF- $\alpha$ 농도에 따른 돼지 간 및 신장의 절편에서의 T<sub>3</sub> 생성량의 비교

돼지 간 및 신장의 절편에 TNF- $\alpha$ 를 첨가하였을때 dose dependent manner로 유의있게 T<sub>3</sub>의 생성량이 감소하는 것을 볼 수 있었다(p<0.05)(Fig. 2). 추출액에서와 마찬가지로 PTU 2 $\mu$ g/ml을 투여했을 경우에는 T<sub>3</sub>

생성량이 76%까지 감소하는 것을 볼 수 있었으나, TNF- $\alpha$ 를 투여한 경우에는 500pg/ml의 농도에서 25%의 감소를 관찰할 수 있었다. 또한 T<sub>3</sub> 생성율은 추출액에서와 마찬가지로 신장이 간보다 유의있게 컸으나, TNF- $\alpha$ 에 의한 억제 효과는 간과 신장에서 유의있는 차이는 없었다.

## 고 찰

급성 및 만성 비갑상선질환에서 혈중 갑상선호르몬 검사시 비정상적으로 나타나는 경우가 많으며, 이 경우 대부분에서는 T<sub>3</sub>가 감소되어 있고, 심한 경우에는 T<sub>4</sub>까지도 감소되는 것을 관찰할 수 있어서, 이것을 "euthyroid sick syndrome"이라고 한다[1~4, 13, 14]. 이 euthyroid sick syndrome의 발병기전에 대하여는 여러 가지로 설명하고 있으나, 근래에는 급성 및 만성 비갑상선질환에서 증가하는 것으로 알려진 interleukin, TNF, free fatty acid 등이 관여하는 것으로 보고있다[5, 6, 13, 15~17]. 그중에서도 cachetin이라고도 불리는 TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ )가 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[5, 6]. TNF- $\alpha$ 는 여러가지 자극에 의하여 monocyte와 macrophage에서 분비되는

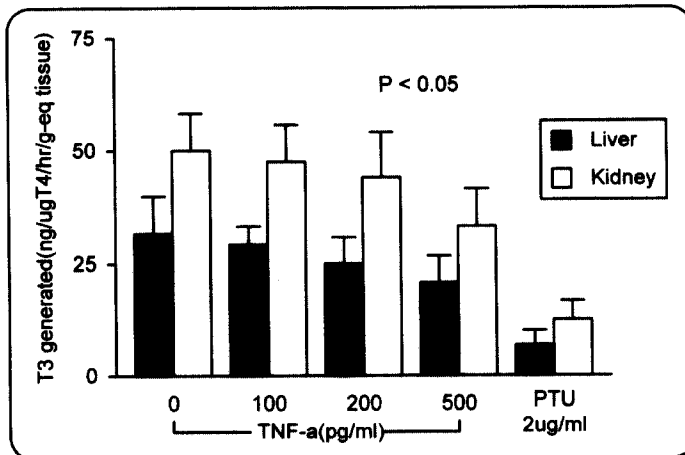


Fig. 2. The inhibitory effect of TNF- $\alpha$  on the conversion of non-radioactive T<sub>4</sub> to T<sub>3</sub> in slices of porcine liver and kidney. Incubation mixtures containing the indicated concentrations of TNF- $\alpha$  were incubated for 2 hours at 37°C, as described in methods(p<0.05 by ANOVA).

peptide hormone으로서, 정상적으로는 혈중에 아주 낮은 농도로 존재한다[18]. TNF의 생체내 효과에 대해서는 광범위하게 연구되고 있으며, 현재까지 면역체계에서의 조절효과, 일부 암세포들에 대한 항암효과, endotoxic shock의 증개역할, 감염성질환 혹은 중양질환에서 악액질(cachexia)유발등의 효과를 가지고 있다고 알려져 있다[19~21].

반복해서 다량의 TNF- $\alpha$ 를 실험동물에 투여하면 만성 감염성질환에서 나타나는 특징적인 증후군들이 유발된다, 즉 실험적으로 recombinant human TNF를 rat이나 mice에 투여하였을때 비갑상선질환이 유발되고 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 기능장애를 유발하며[6, 15], 이로 인하여 혈중  $T_3$ ,  $T_4$ 의 감소, 갑상선 육소섭취를 감소, 갑상선의 TSH에 대한 반응감소 등의 결과가 초래될수 있고[6, 15], 증가된 TNF- $\alpha$ 는 간, 근육, 뇌 등과 같은 말초조직에서  $T_4$ 의  $T_3$ 로의 말초전환을 억제하는 것으로 보고되었으며[2, 22], TNF- $\alpha$ 는 자체로서뿐만 아니라 혈중 유리지방산의 농도를 증가시킴[11]으로 이차적으로 말초조직에서  $T_4$ 의  $T_3$  전환을 억제하기도 한다[13]. 또한 최근의 보고에 의하면 TNF- $\alpha$ 가 직접 갑상선세포에 작용하여 갑상선기능에 영향을 초래하여 혈중 갑상선호르몬에 영향을 줄 가능성도 시사하고 있다[23].

본 연구에서는 돼지 간 및 신장의 추출액과 절편에서 TNF- $\alpha$ 가  $T_4$ 의  $T_3$ 로의 전환에 어떤 영향을 미치는가를 보고자 하였고, 5'-monodeiodinase를 추출한 추출액을 통한  $T_4$ 로부터  $T_3$ 생성률과, 절편에서  $T_4$ 가 세포내로 흡수된후 세포내의 5'-monodeiodinase에 의한  $T_3$  생성을 비교하고자 하였다.

생성된  $T_3$  양은 조직 단위 g 당, 배양 단위 시간당, 첨가한  $T_4$  ug당 생성된  $T_3$ 의 양으로 표시하였는데, 간 절편에서는  $31.3 \pm 5.2$ ng, 신장절편에서는  $50.3 \pm 4.5$ ng, 간추출액에서는  $20.3 \pm 5.7$ ng, 신장추출액에서는  $44.7 \pm 6.9$ ng이 생성되었다. 이를 쥐의 간 및 신장에서의  $T_3$  생성을 실험한 Chopra[12]의 보고와 비교해 보면, 쥐 간균질액에서의  $27 \pm 0.6$ ng, 쥐 신장균질액에서의  $49 \pm 0.6$ ng보다는 다소 적은 양이었다.

또한 생성된  $T_3$ 의 양을 비교해본 결과, 추출액에서 보다는 절편에서, 보다 의의있게 많은 양의  $T_3$ 가 생성

되었는데, 이것은 절편이 좀더 생리적이라는 것을 의미하는 것으로 생각된다.

강력한  $T_4$ 의 말초전환 억제제인 PTU 2ug/ml을 투여하였을때  $T_3$  생성량이 75%까지 억제되는 것을 관찰할 수 있었는데, 이는 Chopra[12]의 보고와도 일치하는 소견이었다.

TNF- $\alpha$  농도에 따른 돼지 간 및 신장의 추출액에서의  $T_3$  생성량을 비교하였을 때, TNF- $\alpha$  농도가 증가할수록 dose dependent manner로 의의있게  $T_3$ 의 생성량이 감소하는 것을 볼 수 있었으며, 500pg/ml의 농도에서는  $T_3$ 가 30% 까지 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 이런 현상은 절편에서도 마찬가지로 나타났으며, TNF- $\alpha$ 에 의한 억제 효과는 간과 신장, 절편과 추출액에서 같은 것으로 나타났다.

본 연구의 결과에서 TNF- $\alpha$ 는 돼지 간 및 신장의 절편과 추출액을 통한  $T_4$ 의  $T_3$ 로의 말초전환을 억제하는 것을 확인할 수 있었으며, 따라서 급성 및 만성 비갑상선질환에서 증가하는 TNF- $\alpha$ 가 sick euthyroid syndrome을 유발하는데 기여할 것으로 생각된다. 물론 TNF- $\alpha$ 의 작용이 다양하고 여러 조직에서 다른 효과를 보이고 있기 때문에, 또 sick euthyroid syndrome이 있는 경우 갑상선조직에서의 갑상선호르몬의 생산, 비갑상선 말초조직에서의  $T_4$ 의  $T_3$ 로의 말초전환, 뇌하수체에서의 TSH의 분비등이 복합적으로 작용할 수 있기 때문에 차후에도 폭 넓은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

euthyroid sick syndrome이 발생하는 급성 및 만성 비갑상선질환에서 증가하는 것으로 알려진 TNF- $\alpha$ 가 돼지 간 및 신장의 절편 및 추출액에서의  $T_4$ 의  $T_3$ 로의 전환에 미치는 효과를 본 결과, TNF- $\alpha$ 는 dose dependent manner로  $T_4$ 의  $T_3$ 로의 말초전환을 의의있게 억제하는 것을 볼 수 있었다. 따라서 TNF- $\alpha$ 는 sick euthyroid syndrome을 유발하는데 기여할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid

- function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". Endocrine Rev 3: 164-217, 1982*
2. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT: *Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illness. J Clin Invest 69:526-535, 1982*
  3. Talwar KK, Sawhney RC, Rastogi RK: *Serum levels of thyrotropin, thyroid hormones and their response to thyrotropin-releasing hormone in infective febrile illness. J Clin Endocrinol Metab 44:398-403, 1977*
  4. Chopra IJ, Smith SR: *Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition. J Clin Endocrinol Metab 40:221-227, 1975*
  5. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D, Schiffman R, Scuderi P: *Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. J Clin Endocrinol Metab 71:1239-1241, 1990*
  6. Pang XP, Pekary AE, Mirell C, Hershman JM: *Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$ (cachectin). Endocrinology 125:76-84, 1989*
  7. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J: *Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. Science 234:470-474, 1986*
  8. Beutler N, Milsark IW, Cerami A: *Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor(TNF) protects mice from the lethal effect of endotoxin. Science 229:869-871, 1985*
  9. Tracey KJ, Wei H, Monogue KR, Fong Y: *Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia and inflammation. J Exp Med 167:1211-1227, 1988*
  10. Chopra IJ, Sakane S, Teco GNC: *A study of the serum concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  in thyroidal and nonthyroidal illnesses. J Clin Endocrinol Metab 72:1113-1116, 1991*
  11. Poll TV, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP: *Tumor necrosis factor: A putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. J Clin Endocrinol Metab 71:1567-1572, 1990*
  12. Chopra IJ: *A study of extrathyroidal conversion of thyroxine(T<sub>4</sub>) to 3,3',5-triiodothyronine(T<sub>3</sub>) in vitro. Endocrinology 101:453-463, 1977*
  13. 이병두, 최상전, 박중열, 송영기, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 민현기, 이문호: *비갑상선 질환에서 혈장 유리지방산이 T<sub>4</sub>의 T<sub>3</sub>로의 전환에 미치는 효과. 대한내분비학회지 3:53-59, 1988*
  14. 서세웅, 이군태, 박근수, 신우원, 김용기, 김동수: *비갑상선질환환자의 갑상선기능검사에 관한 연구. 대한내과학회잡지 28:68-75, 1985*
  15. Ozawa M, Sato K, Han DC, Kawakami M, Tsushima T, Shizume K: *Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. Endocrinology 123:1461-1467, 1988*
  16. Pang XP, Hershman JM, Chung M, Pekary AE: *Characterization of tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors in human and rat thyroid cells and regulation of the receptors by thyrotropin. Endocrinology 125:1783-1788, 1989*
  17. Fujii T, Sato K, Ozawa M: *Effect of interleukin-1(IL-1) on thyroid hormone metabolism in mice with stimulation by IL-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity(type 1) in liver. Endocrinology 124:167-174, 1989*
  18. Beutler B, Cerami A: *Cachectin(tumor necrosis factor): A macrophage hormone governing cellular metabolism and inflammatory response. Endocrine Rev 9:57-66, 1988*
  19. Beutler B, Cerami A: *Cachectin and tumor*

- necrosis factor as two sides of the same biologic coin. Nature 320:17-23, 1986*
20. Sherry B, Cerami A: *Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. J Cell Biol 107:1269-1277, 1988*
21. Ollen A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martinez D, Kiefer D, Vuocolo G, Wolfe A, Socher SH: *Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. Cell 50:555-563, 1987*
22. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR: *Reciprocal changes in serum concentration of 3,3',5'-triiodothyronine(reverse T<sub>3</sub>) and 3,3',5'-triiodothyronine(T<sub>3</sub>) in systemic illnesses. J Clin Endocrinol Metab 41:1043-1049, 1975*
23. Poth M, Tseng YL, Wartofsky L: *Inhibition of TSH activation of human cultured thyroid cells by tumor necrosis factor: An explanation for decreased thyroid function in systemic illness? Thyroid 1:235-240, 1991*
-