

**ALTERACIONS METABÒLIQUES EN L'HIPOTIROÏDISME \***

pel doctor

**EMILIO HERRERA**

Càtedra de Fisiologia General, Facultat de Biologia.  
Universitat de Barcelona.

\* Premi Leandre Cervera, 1976.

## INTRODUCCIÓ GENERAL

Els treballs ja publicats sobre els canvis metabòlics que es produeixen quan l'arribada d'hormones tiroïdals als teixits perifèrics és baixa, són molt nombrosos. Les dades actualitzades d'aquesta matèria han estat resumides en articles recents de revisió<sup>29, 35</sup>. Els processos oxidatius, el consum energètic i la termogènesi funcionen a un nivell més baix en l'hipotiroïdisme; alhora queda reduït l'intercanvi de metabòlits fins a arribar-se a establir un nou equilibri entre un anabolisme i un catabolisme baixos. Pel que fa al metabolisme lipídic, els individus que tenen disminuïda la funció de la glàndula tiroide presenten unes concentracions plasmàtiques d'àcids grassos lliures normals o baixes<sup>18, 19</sup>; la disminució de l'activitat catabòlica dels greixos és més petita que la de la seva biosíntesi<sup>3, 8, 33</sup>, la qual cosa facilita un increment de la deposició de greix de reserva en el teixit adipós. Les variacions en el metabolisme proteic són diferents ja que, encara que en l'hipotiroïdisme estan disminuïts tant la síntesi com el catabolisme de proteïnes, la producció de proteïna està més afectada que la seva degradació<sup>10, 28</sup>, fet que és en part la causa d'un endarreriment de la creixença en les criatures de les àrees de goll endèmic o en rates joves que han estat tiroïdectomitzades. La biosíntesi de glucosa (gluconeogènia) està disminuïda en individus hipotiroïdals<sup>34</sup>, tendència compensada, però, per un menor consum d'aquest important metabòlit pels diferents teixits<sup>40</sup> fins al punt d'arribar-se al manteniment de concentracions de glicogen hepàtic i de glucèmia normals<sup>2, 18, 32</sup>. Aquestes anormalitats metabòliques presenten variacions segons el grau d'hipotiroïdisme, segons les condicions d'alimentació dels animals, llur edat, etc.; de fet, en moltes ocasions, s'han presentat dades contradictòries que són difícils de compaginar amb el quadre clàssic de l'acció de les hormones tiroïdals sobre el metabolisme intermediari. Aquestes discrepàncies són degudes en part al fet que en les situacions de deficiència d'hormones tiroïdals es presenten alteracions en altres òrgans endocrins, alteracions que poden produir per la seva part efectes ben diversos sobre els paràmetres metabòlics estudiats. Un exemple d'aquestes alteracions endocrines que solen presentar-se en l'hipotiroïdisme és la disminució dels nivells de l'hormona de creixement, tant en la hipòfisi com en sang



7, 11, 16, 31, 38. De fet, l'associació combinada de la retenció de greixos, de la disminució del contingut de proteïnes del múscul i de la inhibició de la gluconeogènia han estat atribuïdes a la falta d'hormona de creixement en l'hipotiroïdisme, ja que aquesta hormona és, de fet, un potent activador de la lipòlisi i de la gliconeogènia; també és un factor necessari per a la formació de nova proteïna en el múscul.

#### PLANTEJAMENT EXPERIMENTAL

L'objecte d'aquest treball ha estat, d'un costat, de determinar si les principals alteracions metabòliques que es donen en l'hipotiroïdisme són una conseqüència directa de la falta d'hormones tiroïdals o bé si són el resultat dels efectes secundaris consegüents als canvis endocrins que es presenten en altres glàndules. D'un altre costat, ha resultat interessant de fer un estudi de l'estat estacionari de metabòlits hepàtics i plasmàtics, bo i comparant-lo amb l'activitat metabòlica del teixit adipós en animals tiroïdectomitzats que han estat tractats amb baixes dosis de tiroxina exògena, a fi i efecte d'arribar a establir una millor correlació entre els nivells d'hormones tiroïdals circulants i les diverses activitats metabòliques.

#### RATES SOTMESES A UNA ALTERACIÓ POBRA EN IODE

Com que és difícil d'estudiar els efectes directes d'una carència d'hormones tiroïdals sobre el metabolisme intermediari, hom cercà una situació experimental en la qual les variacions en les quantitats d'hormones circulants no fossin acompanyades d'alteracions en altres glàndules. Aquestes condicions foren trobades en rates mascles intactes sotmeses crònicament a una alimentació pobra en iode, del tipus Remington<sup>13</sup>, amb aigua destil·lada per a beure, durant 13 mesos. El contingut en iode de llur dieta total mai no fou superior a 0,09  $\mu\text{g}$  per gram. Aquests animals foren comparats amb rates controls de la mateixa edat i sexe alimentades amb la mateixa dieta, suplementada, però, amb 1,7  $\mu\text{g}$  per gram de iodat potàssic.

#### *Funció de la glàndula tiroide*

A fi d'estudiar la funció de la glàndula tiroide en els animals sotmesos a una dieta pobra en iode (DPI), hom els injectà 10  $\mu\text{Ci}$  de  $\text{I}^{131}$  en forma de iodur, i va estudiar la captació de radioactivitat per la tiroide *in vivo* de la manera ja descrita prèviament<sup>22</sup>. Els resultats obtinguts es

troben resumits a la figura 1. Hom pot observar que tant la captació com la secreció del  $I^{131}$  estan augmentades enormement en les rates sotmeses a una ingesta pobre en iode, de tal manera que a les 24 hores de la injecció del traçador radioactiu, moment en el qual els animals foren sacrificats, la quantitat de radioactivitat present en el plasma era molt

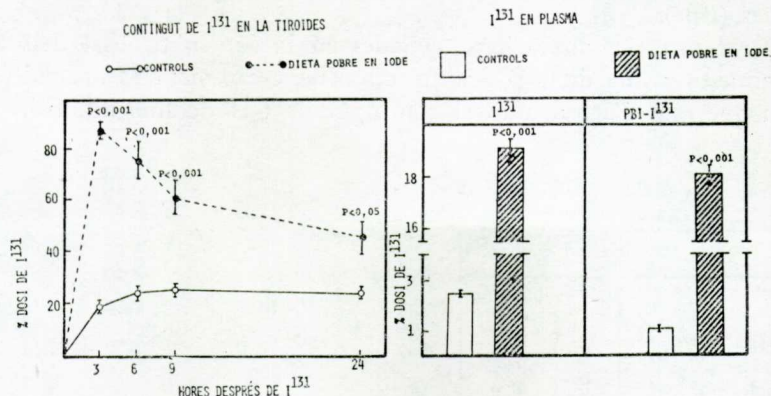


FIG. 1. — Efecte de la deficiència crònica de iode en la rata sobre la captació de  $I^{131}$  per la tiroide a diferents temps de la injecció del iode radioactiu, i el  $I^{131}$  plasmàtic, a les 24 hores de la injecció. Els detalls de la metodologia emprada han estat descrits anteriorment.<sup>9</sup>

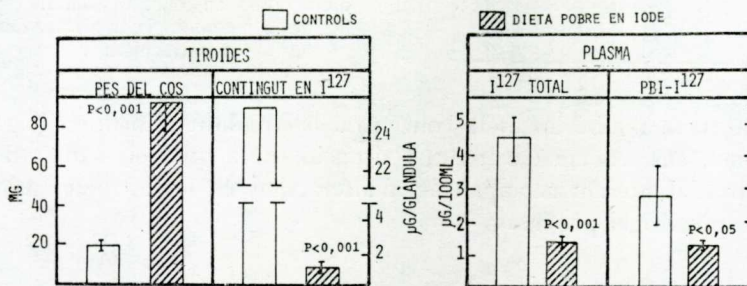


FIG. 2. — Efecte de la deficiència crònica de iode en la rata sobre el pes de la tiroide i el contingut de iode estable ( $I^{127}$ ) en aquesta glàndula i en el plasma. Els detalls de la metodologia utilitzada han estat descrits anteriorment.<sup>9</sup>

superior en les rates sotmeses a dieta pobre en iode que no pas en les rates utilitzades com a control. Aquesta radioactivitat en sang es troba principalment en forma d'hormones tiroïdals, ja que pot ésser precipitada juntament amb les proteïnes del plasma (PBI- $I^{131}$ ) (fig. 1).



La dimensió de la tiroide d'aquests animals ens demostra que en realitat la seva funció tiroïdal està molt alterada (fig. 2). Les rates sotmeses a dieta pobre en iode tenen una tiroide quatre vegades més gran que la de les rates controls, i el seu contingut en iode estable ( $I^{127}$ ) està fortament disminuït, fet que és acompanyat d'una baixada en la concentració de  $I^{127}$  en el plasma, tant referit al total com en forma de iode unit a proteïnes (PBI).

Malgrat totes les alteracions trobades en la funció tiroïdal dels animals sotmesos a una dieta pobre en iode, llur creixement és normal (fig. 3), cosa que està d'acord amb el contingut de GH de llur hipòfisi, que

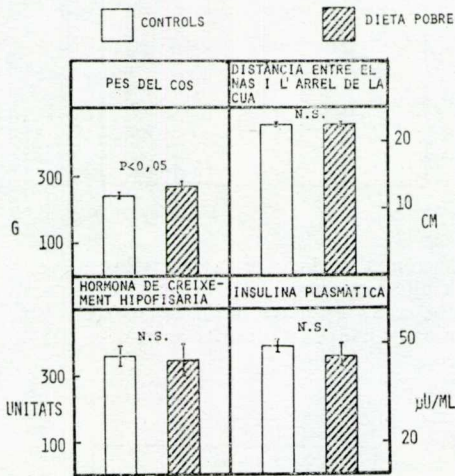


FIG. 3. — Pes i mida corporal, hormona de creixement hipofisària i insulina plasmàtica en rates sotmeses a una dieta pobre en iode. Els detalls específics de la metodologia han estat descrits anteriorment <sup>9</sup>.

és normal, com també ho és la concentració circulant d'insulina (fig. 3). Així, doncs, ens trobem davant una situació en la qual els canvis de la funció tiroïdal no són acompanyats d'alteracions en les altres glàndules, com la hipòfisi i el pàncreas.

#### Metabolisme intermediari

Un problema interessant és intentar de determinar si el goll produït per la dieta pobre en iode va acompanyat o no de canvis en alguns paràmetres del metabolisme intermediari. Com podem veure a la fig. 4, les concentracions de glucosa i cossos cetònics en sang no diferencien significativament les rates amb una dieta pobre en iode de les rates controls, tant si estudiem aquests paràmetres en rates alimentades com en les sotmeses a un dejuni de 48 hores. És convenient d'indicar que el dejuni

## ALTERACIONS METABÒLIQUES EN L'HIPOTIROÏDISME

produeix canvis normals en ambdós paràmetres, és a dir, es produeix una disminució de la glucèmia i un augment dels cossos cetònics en sang, la qual cosa assegura la sensibilitat d'aquests paràmetres als canvis metabòlics en l'animal.

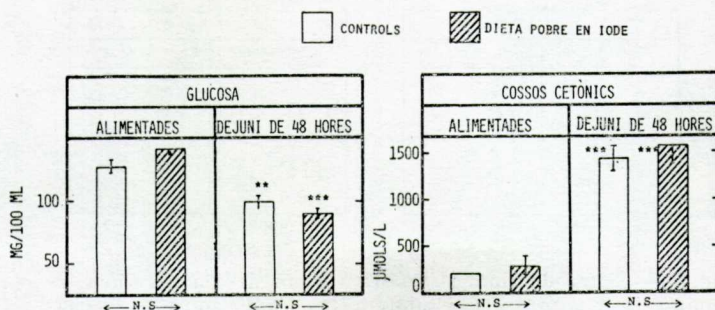


FIG. 4. — Glucosa i cossos cetònics en sang de rates sotmeses a una dieta pobra en iode. La glucosa fou determinada amb glucosa-oxidasa<sup>30</sup> i els cossos cetònics per un mètode químic<sup>5</sup>. La significativitat dels valors de les rates en dejuni respecte a les alimentades és expressada per asteriscs:

\*\* =  $p < .01$

\*\*\* =  $p < .001$

L'estat estacionari d'un metabòlit correspon a l'equilibri entre la velocitat de la seva síntesi i la de la seva degradació.

Així, doncs, per exemple, la síntesi i la degradació de la glucosa podrien trobar-se disminuïdes ambdues paral·lelament en aquests animals tractats, de tal manera que així es mantindrien nivells normals de glucosa en sang. Per tal d'estudiar aquesta possibilitat, hom dugué a terme un estudi de l'activitat gluconeogenètica en fetge *in vitro* a partir de L-alanina-U-C<sup>14</sup>. Els resultats es troben resumits a la figura 5. Utilitzant concentracions infinitesimals de substrat no foren observades diferències entre les rates sotmeses a dieta pobra en iode i les normals pel que fa a la síntesi de glucosa-C<sup>14</sup>. El dejuni produeix un increment significatiu de l'activitat gluconeogènica en els dos grups estudiats, d'acord amb el que ja ha estat demostrat en altres ocasions<sup>1, 6, 25</sup>.

Com que unes possible diferències en les concentracions d'alanina endògena entre els dos grups podrien afectar a la dilució del substrat radioactiu, hom va repetir el mateix experiment en presència de concentracions d'alanina (10<sup>-2</sup> M) que en permetessin la utilització fisiològica com a substrat i no sols com a traçador radioactiu. Hom va trobar novament que no hi havia cap diferència significativa en la síntesi de glucosa-C<sup>14</sup> entre les rates sotmeses a dieta pobra en iode i les rates controls,



bé que la resposta al dejuni d'ambdós grups fou suficientment clara (fig. 5).

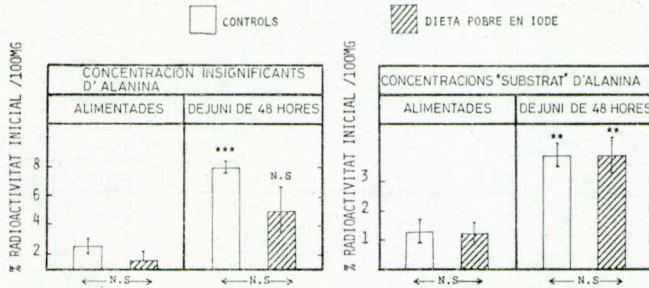


FIG. 5. — Síntesi de glucosa *in vitro* a partir de concentracions insignificants ( $7 \times 10^{-6} \mu\text{M}$ ) i substrat ( $10^{-2} \text{M}$ ) d'alanina- $\text{U-C}^{14}$ , efectuada per seccions de fetge de rates sotmeses a dieta pobra en iode. La metodologia utilitzada ha estat descrita anteriorment<sup>9</sup>. La significativitat dels valors de les rates en dejuni respecte a les alimentades és expressada per asteriscs:

\*\* =  $p < .01$

\*\*\* =  $p < .001$

#### Consideracions respecte a les rates sotmeses a dieta pobra en iode

Així, doncs, tenim una situació en la qual la disponibilitat d'hormones tiroïdals als teixits perifèrics és disminuïda, com ho demostren els valors baixos de PBI en plasma, que provoquen un augment en la secreció hipofisària de TSH i que porten, com a conseqüència, el desencadenament d'un goll hiperfuncionant.

Malgrat això, el metabolisme intermediari d'aquests animals és normal. Aquests resultats podrien ésser interpretats com una d'ambdues possibilitats: a) la deficiència en hormones tiroïdals dels animals amb una dieta pobra en iode ha estat suficient per a induir un augment de la secreció hipofisària de TSH, però no ho ha estat per a alterar els paràmetres del metabolisme intermediari estudiats ací, la qual cosa ens permet de suggerir una diferent sensibilitat dels diversos teixits a aquestes hormones; o bé, b) les hormones tiroïdals no tenen un efecte directe sobre el metabolisme intermediari, i les alteracions metabòliques es troben només quan la deficiència d'aquestes hormones és suficient per a alterar el funcionament de les altres glàndules.

## RATES TIROÏDECTOMITZADES

A fi de determinar quina de les possibilitats exposades més amunt era la més correcta, hom efectuà un estudi amb rates tiroïdectomitzades quirúrgicament <sup>41</sup>, a les quals diàriament hom injectà diferents dosis de tiroxina exògena (0, 0,1, 2  $\mu\text{g}$  de L-tiroxina per 100 g de pes corporal), durant 45 dies. Els animals foren alimentats amb la dieta pobra en iode ja esmentada <sup>13</sup> i foren comparats amb rates intactes controls que rebien diàriament una injecció de solució salina i que menjaven la mateixa dieta, suplementada amb 1,7  $\mu\text{g}$  de iodat potàssic per gram.

*Pes corporal, creixement i situació tiroïdal*

Bé que abans de començar l'experiment (moment en el qual es produí la tiroïdectomia) el pes corporal dels diferents grups d'animals estudiats no diferia significativament, al final dels experiments les rates tiroïdectomitzades que no rebien tiroxina pesaven menys de la meitat que les rates controls (taula 1). L'administració de 0,1  $\mu\text{g}$  de L-tiroxina fa que el pes sigui sols 1,45 vegades més petit que el de les rates controls, mentre que 2  $\mu\text{g}$  de L-tiroxina produeixen una normalització total d'aquest paràmetre (taula 1). Aquestes diferències en pes corporal són degudes a variacions en la mida dels animals, ja que són acompanyades de diferències similars en la llargària de l'animal des de la punta del nas fins a l'arrel de la cua en cada grup experimental. La situació tiroïdal d'aquests animals fou determinada en funció de les concentracions del PBI i de TSH plasmàtica. El PBI és 23 vegades més petit en les rates tiroïdectomitzades i injectades amb 0,1  $\mu\text{g}$  de L-tiroxina, i és pràcticament normal amb 2  $\mu\text{g}$ . Els Valors de TSH circulant varien inversament al valor del PBI, és a dir, són normalment més alts en els animals tiroïdectomitzats tractats amb 0-0,1  $\mu\text{g}$  de tiroxina que en els controls, mentre que es normalitzen en els tractats amb 2  $\mu\text{g}$  (taula 1). Així, doncs, l'administració exògena de petites dosis de tiroxina (0,1  $\mu\text{g}$ ) ha produït una lleugera variació en els nivells circulants d'hormones tiroïdals (PBI) en les rates tiroïdectomitzades, sense canviar els valors de TSH plasmàtic. Malgrat tot, aquests animals (tiroïdectomitzats i tractats amb 0,1  $\mu\text{g}$  de L-tiroxina) aconseguen de recuperar considerablement llur capacitat de creixement respecte als animals tiroïdectomitzats que no reben tiroxina, la qual cosa ens permet de suposar que, efectivament, els diferents teixits queden afectats d'una manera diferent per les variacions plasmàtiques de



TAULA 1. — EFECTES DE LA TIROÏDECTOMIA I DE L'ADMINISTRACIÓ DE L-TIROXINA A LA RATA

El PBI i l'ADN han estat determinats per mètodes químics <sup>4, 23</sup> i el TSH per un mètode de radioimmunoassaig <sup>14</sup>. Els valors són les mitjanes  $\pm$  l'error típic.

	Controls	Tiroïdocto- mitzades	p*	Tiroïdocto- mitzades + 0.1 $\mu$ g de L-I <sub>4</sub>	p	Tiroïdocto- mitzades + 2 $\mu$ g de L-I <sub>4</sub>	p
Pes del cos (g)	237 $\pm$ 11	97 $\pm$ 6	.001	163 $\pm$ 8	.001	244 $\pm$ 21	N.S.
Mida (distància entre el nas i l'arrel de la cua, en cm)	21 $\pm$ 2	12 $\pm$ 1	.001	17 $\pm$ 1	.001	20 $\pm$ 3	N.S.
PBI plasmàtic ( $\mu$ g/100 ml)	6.9	0.3		0.6		5.9	
TSH plasmàtic ( $\mu$ U/ml)	91	2979		2890		240	
Pes del fetge (g)	10.9 $\pm$ 0.7	3.5 $\pm$ 0.2	.001	6.1 $\pm$ 0.5	.001	11.0 $\pm$ 0.5	N.S.
Fòsfor d'ADN en el fetge ( $\mu$ g/g)	181 $\pm$ 6	191 $\pm$ 13	N.S.	188 $\pm$ 24	N.S.	178 $\pm$ 12	N.S.

\*p = significativitat de la diferència entre cada grup i el seu control respectiu (N.S. = no significatiu, p = menor de 0,05).

## ALTERACIONS METABÒLIQUES EN L'HIPOTIROÏDISME

les hormones tiroïdals (llur sensibilitat enfront d'aquestes variacions és diferent).

### *Metabolisme hepàtic i cossos cetònics circulants*

En els animals tiroïdectomitzats, el pes del fetge varia paral·lelament al pes del cos, bé que la concentració de fòsfor d'ADN per gram roman constant en tots els grups (taula 1). Això indica que, tot i les diferents situacions tiroïdals, hi ha una preservació de la mida dels hepatòcits, bé que el nombre d'aquests pot variar d'una manera paral·lela al pes del fetge.

Per tal de tenir un índex global del metabolisme glucídic i lipídic, hom determinà la concentració hepàtica de glicogen i la d'àcids grassos lliures en rates alimentades i en rates sotmeses a un dejuni de 48 hores. En les rates alimentades *ad libitum*, la concentració de glicogen en fetge no presenta cap diferència entre els diversos grups (fig. 6). El dejuni pro-

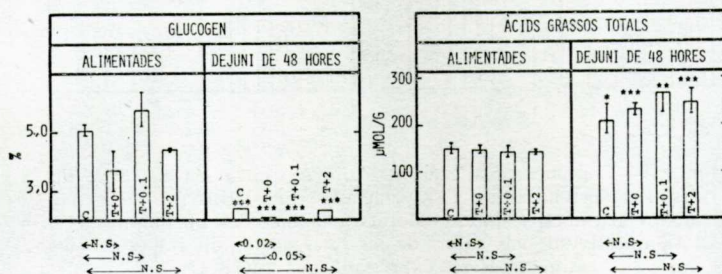


FIG. 6. — Concentració de glicogen i d'àcids grassos totals en el fetge de rates tiroïdectomitzades (T), tractades amb tiroxina exògena. El glicogen<sup>15</sup> i els àcids grassos<sup>12</sup> han estat determinats de la manera descrita anteriorment<sup>2</sup>. C = controls. La significativitat dels valors de les rates en dejuni respecte a les alimentades és expressada per asteriscs:

\* =  $p < .05$     \*\* =  $p < .01$     \*\*\* =  $p < .001$

dueix un descens d'aquest paràmetre en tots els grups, però en aquest cas els animals hipotiroïdals (tiroïdectomitzats i tractats amb 0-0,1 µg de L-tiroxina) presenten nivells de glicogen significativament inferiors als de les rates controls.

A desgrat d'aquestes diferències en les reserves glucídiques del fetge, la concentració hepàtica d'àcids grassos és similar en tots els grups, tant en el cas d'animals alimentats com en el dels sotmesos a dejuni (fig. 6). La resposta al dejuni és similar en tots els casos: en tots es produeix un



augment significatiu dels nivells d'àcids grassos, possiblement degut a un increment en la mobilització de les reserves grasses del teixit adipós.

Cal dirigir ara la nostra atenció sobre l'estat estacionari dels metabòlits hepàtics que tenen una funció reguladora del metabolisme intermediari. El nostre interès s'ha centrat principalment en dos metabòlits: l'acetil-CoA, pel fet l'ésser el producte final de la  $\beta$ -oxidació dels àcids grassos, el substrat de la lipogènesi, la cetogènesi i la síntesi de citrat, i també l'activador allostèric del primer enzim de la gluconeogènesi, la piruvat-carboxilasa, i un inhibidor de la piruvat-deshidrogenasa; el citrat, per la seva acció inhibidora de la fosfofructoquinasa i el seu efecte activador de la lipogènesi mitjançant l'acetil-CoA-carboxilasa.

La concentració d'acetil-CoA és igual en tots els grups de rates quan estan alimentades (fig. 7). Després de 48 hores de dejuni, l'estat estacio-

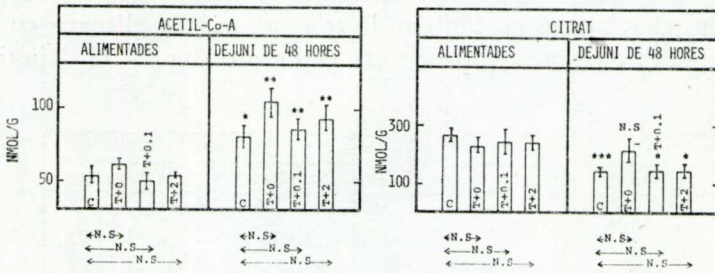


FIG. 7. — Concentració d'acetil-coenzim A i citrat en els fetges de rates tiroïdectomitzades (T), tractades amb tiroxina exògena. Ambdós paràmetres foren valorats per mètodes enzimàtics<sup>23, 36</sup>. La significativitat dels valors de dejuni respecte a les alimentades és expressada per asteriscs:

\* =  $p < .05$     \*\* =  $p < .01$     \*\*\* =  $p < .001$

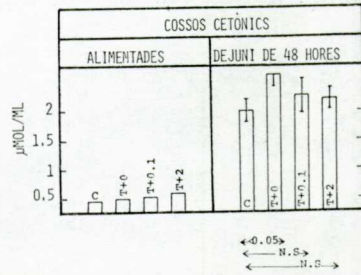
nari d'aquest material augmenta d'una manera similar en tots els grups, sense que hi hagi diferències entre els animals tiroïdectomitzats i llurs respectius controls. Quan els animals estan alimentats, tampoc la concentració de citrat no presenta variacions d'un grup a l'altre (fig. 7), però les diferències apareixen després de sotmetre els animals a un període de dejuni. Els nivells de citrat en fetge disminueixen amb el dejuni en les rates control (fig. 7), tal com passa normalment<sup>24</sup>; aquest és també el cas de les rates tiroïdectomitzades tractades amb 0,1 i 2  $\mu$ g de L-tiroxina. Els nivells de citrats, però, no varien amb el dejuni en les rates tiroïdectomitzades que no reben tiroxina (fig. 7) com passa en aquells casos que el fetge es troba amb un excés de greixos<sup>27</sup>.

Els nivells de cossos cetònics en sang ens ajudaran a comprendre millor aquest quadre metabòlic. Quan els animals estaven alimentats, les

determinacions foren efectuades en un conjunt unit de mostres de tots els animals de cada grup. Els valors obtinguts no assenyalaren diferències apreciables en els nivells de cossos cetònics d'uns grups respecte als altres (fig. 8).

Després de 48 hores de dejuni, la concentració de cossos cetònics en sang augmentà en tots els grups; és interessant de destacar que l'augment fou màxim en les rates tiroïdectomitzades no tractades amb tiroxina

FIG. 8.— Concentració de cossos cetònics en sang de rates tiroïdectomitzades (T), tractades amb tiroxina exògena. La valoració dels cossos cetònics fou duta a terme mitjançant un mètode químic <sup>5</sup>.



(fig. 8). Aquest increment de la cetosi en les rates hipotiroïdals, juntament amb les dades presentades més amunt, permet de suggerir que quan aquests animals són sotmesos a dejuni, la utilització de lípids és màxima, ja que en aquests animals hi ha suficient acetil-CoA per a mantenir un estat estacionari normal d'aquest metabòlit en el fetge, per tal d'evitar un descens en els nivells de citrat hepàtic i de mantenir una concentració elevada de cossos cetònics circulants. És també interessant de destacar que totes aquestes manifestacions metabòliques es normalitzen en les rates tiroïdectomitzades tractades amb 0,1  $\mu$ g de tiroxina per 100 g de pes corporal de rata per dia.

#### Metabolisme del teixit adipós

No resulta sorprenent l'augment de disponibilitats de lípids en les rates tiroïdectomitzades que no reben L-tiroxina, ja que se sap que l'hipotiroïdisme està associat a un augment de la retenció de greixos <sup>39</sup>, la qual cosa permetria una alliberació «d'emergència» d'àcids grassos si la font exògena d'aliments faltava.

Un augment de lipòlisi en les rates hipotiroïdals en dejuni sembla estar en contradicció amb la idea clàssica segons la qual la disminució dels nivells d'hormones tiroïdals circulants és associada a una disminució del ritme metabòlic <sup>29, 35</sup>. Així, doncs, per tal de determinar directament aquesta possibilitat hom estudià el metabolisme del teixit adipós *in vitro*



dels diferents grups d'animals de què consta l'estudi, després de sotmetre'ls a un dejuni de 48 hores<sup>37</sup>. L'estudi fou dut a terme tenint en compte els nostres resultats anteriors que demostren que, en contra d'allò generalment admès fins ara, el teixit adipós té plena capacitat per a metabolitzar el glicerol i que cal tenir-ho en compte en calcular les velocitats veritables de lipòlisi i d'esterificació del teixit<sup>21,26</sup>. Hom incubà trossos des greix de l'epidídim de les rates en un medi constituït pel tampó de bicarbonat de Krebs-Ringer pH 7,4, que contenia albúmina bovina (10 mg/ml) i glicerol-1-C<sup>14</sup> (0,5 µCi/ml). Les dades foren

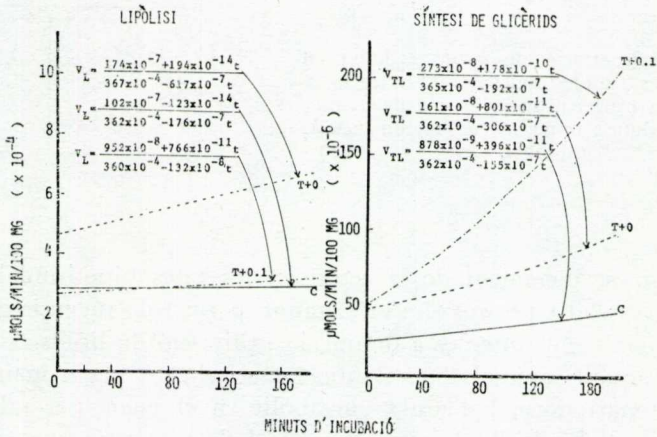


FIG. 9. — Velocitats de lipòlisi i de síntesi de glicerol-incorporat-a-glicèrids a partir de glicerol, en teixit adipós de rates tiroïdectomitzades (T) sotmeses a un dejuni de 48 hores i que han estat injectades diàriament amb tiroxina exògena. Els detalls de la metodologia utilitzada han estat descrits anteriorment<sup>37</sup>.

calculades en funció de la dilució isotòpica del material radioactiu amb glicerol no radiactiu que passa al medi durant els diferents temps d'incubació (0, 30, 60, 90, 120 i 180 minuts), de la forma ja anteriorment descrita<sup>20</sup>.

Els resultats queden resumits a la fig. 9. La velocitat de lipòlisi és més elevada en els teixits de rates tiroïdectomitzades no tractades amb L-tiroxina que en els de les rates controls, a tots els temps d'incubació. L'administració de 0,1 µg de L-tiroxina produeix la normalització lipolítica dels animals tractats així és igual que la dels controls. L'esterificació del glicerol, és a dir, la síntesi de greixos, triglicèrids, a partir de glicerol, resta també augmentada en els animals tiroïdectomitzats i no tractats amb L-tiroxina respecte als controls, i la diferència respecte a

ALTERACIONS METABÒLIQUES EN L'HIPOTIROÏDISME

aquests últims és més petita en els teixits dels tiroïdectomitzats tractats amb 0,1 µg (fig. 9).

En conseqüència, aquests resultats confirmen la nostra suposició que el metabolisme del teixit adipós de les rates tiroïdectomitzades i no tractades amb L-tiroxina és molt actiu, i que permet una arribada màxima d'àcids grassos al fetge quan els animals són sotmesos a dejuni.

Glucèmia i insulinèmia

Totes aquestes interaccions metabòliques afecten lògicament a la homeòstasi de la glucosa (fig. 10). Quan els animals estan alimentats, els nivells de glucosa en sang són iguals en les rates tiroïdectomitzades i tractades amb 0 o 0,1 µg de L-tiroxina i en les rates controls. Aquest manteniment de la glucèmia no es conserva en un dejuni de 48 hores, ja que els nivells de glucosa en les rates tiroïdectomitzades no tractades

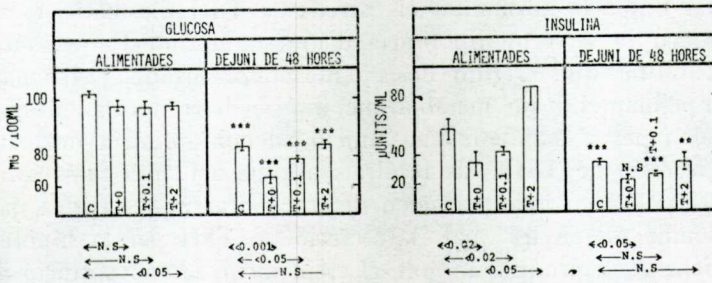


FIG. 10. — Concentració de glucosa i d'insulina en plasma de rates tiroïdectomitzades (T) tractades amb tiroxina exògena. La glucosa fou valorada amb glucosa-oxidasa<sup>30</sup> i la insulina mitjançant radio-immunoassaig<sup>17</sup>. La significativitat dels valors de les rates en dejuni respecte a les alimentades és expressada per asteriscs:

\*\* = p < .01

\*\*\* = p < .001

baixen molt per sota dels de les rates controls, mentre que les diferències són ja més petites en les rates tractades amb 0,1 µg de L-tiroxina.

Aquests resultats han d'ésser considerats conjuntament amb els valors d'insulina plasmàtica. Quan els animals estan alimentats, la insulina en sang es troba en uns nivells més baixos en els animals tiroïdectomitzats no tractats i en els tractats amb 0,1 µg que no pas en els animals controls (fig. 10). El dejuni fa que aquestes diferències entre els grups disminueixin, però les rates tiroïdectomitzades sense tractar continuen mantenint uns nivells d'insulina plasmàtica per sota dels de llurs controls respectius.



## RESUM I CONCLUSIONS FINALS

Fent un resum global de les conclusions a què hem arribat en aquest estudi, podem dir que, quan els animals estan alimentats, l'hipotiroïdisme produït per la tiroïdectomia no ha estat suficient per a alterar cap dels paràmetres estudiats amb l'excepció de la insulina plasmàtica. Aquesta conservació de l'estat estacionari pot ésser la conseqüència d'un equilibri exquisidament mantingut entre la biosíntesi i la utilització, la qual cosa permet de mantenir nivells quasi normals de glucèmia. El dejuni de 48 hores trenca aquest equilibri i, ultra un augment en la mobilització de greixos, els nivells de glicogen hepàtic i de glucosa en sang no es poden mantenir dins els nivells normals en aquests animals. La injecció diària de 0,1 µg de L-tiroxina a les rates tiroïdectomitzades els permet de normalitzar la major part dels paràmetres estudiats. Hom ha pogut veure ací que aquestes dosis de L-tiroxina no són suficients per a fer baixar fins a la normalitat els nivells de TSH plasmàtic, és a dir, de normalitzar la secreció hipofisària d'aquesta hormona; per tant, hi ha la possibilitat que calguin dosis d'hormones tiroïdals extremament baixes per a mantenir un metabolisme intermediari normal, dosis com les que calen per a mantenir una funció adenohipofisària normal, excloent la secreció de TSH. Els resultats assolits ací amb rates sotmeses a una dieta pobra en iode permeten de corroborar aquesta idea, ja que en unes condicions en les quals la secreció de TSH per la hipòfisi ha estat suficient per a produir un goll, el creixement, la concentració d'hormona de creixement hipofisària i tots els paràmetres estudiats del metabolisme intermediari són totalment normals.

*Agraïments*

Aquest treball ha estat dut a terme amb la col·laboració dels doctors Ana Aranda, Eladio Montoya, Mario Castro i María Dolores García, als quals haig d'expressar el meu agraïment més sincer.

## BIBLIOGRAFIA

1. ARANDA, A. i HERRERA, E.: «Hom. Metab. Res.» 6: 381 (1974).
2. ARANDA, A., MONTOYA, E. i HERRERA, E.: «Biochem. J.», 128: 597 (1972).
3. BATES, M. W., ZOMZELY, C. i MAYER, J.: «Endocrinology», 57: 505 (1955).
4. BENOTTI, J. i BENOTTI, N.: «Clin. Chem.», 9: 408 (1963).
5. BESSMAN, S. P. i ANDERSON, M.: «Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.», 16: 154 (1957).

6. BLÁZQUEZ, M., CASTRO, M. i HERRERA, E.: «Rev. Esp. Fisiol.», 27: 297 (1971).
7. BRAUMAN, H. i CORVILAIN, J.: «J. Clin. Endocr.», 28: 301 (1968).
8. BRAY, G. A. i GOODMAN, H. M.: «Endocrinology», 82: 860 (1968).
9. CASTRO, M., LAMAS, L. i HERRERA, E.: «Acta Endocr.» (K.b.h.), 69: 1 (1972).
10. CRISPELL, K. R., PARSON, W. i HOLLIFIELD, C.: «J. Clin. Invest.», 35: 164 (1956).
11. DAUGHADAY, W. H., PEAKE, G. I., BIRGE, C. A. i MARIZ, I. K.: *In Proc. First Int. Symposium Growth Hormone.* «Excerpta Med. (Amst.) Int. Congr. Ser.», n.º 158: 238 (1968).
12. DUNCOMBE, W. G.: «Biochem. J.», 88: 7 (1963).
13. ESCOBAR DEL REY, F., MONRREALE DE ESCOBAR, G., JOLIN, T. i LÓPEZ-QUIJADA, C.: «Endocrinology» 83: 41 (1968).
14. GARCÍA, M. D., CACICEDO, L. i MONRREALE DE ESCOBAR, G.: «Abstracts 4th Meet. Eur. Thyroid Ass.», Berne (1971).
15. GOOD, C. A., KRAMER, H. i SOMOGYI, M.: «J. Biol. Chem.», 100: 485 (1933).
16. GRIESBACH, W. E. i PURVES, H. D.: «Brit. J. Exp. Path.», 26: 13 (1945).
17. HALES, C. N. i RANDLE, P. J.: «Biochem. J.», 88: 137 (1963).
18. HAMBURGER, J., SMITH (JR.), R. W. i MILLER, J. M.: «Metabolism», 12: 821 (1963).
19. HARLAN, W. R., LASZLO, J., BOGDONOFF, M. D. i ESTES (JR.), E. H.: «J. Clin. Endocr.», 23: 33 (1963).
20. HERRERA, E.: «Rev. Esp. Fisiol.», 29: 155 (1973).
21. HERRERA, E. i AYANZ, A.: «J. Lipid Res.», 13: 802 (1972).
22. HERRERA, E., ESCOBAR DEL REY, F. i MONRREALE DE ESCOBAR, G.: «Acta Endocr.» (K.b.h.), 59: 529 (1968).
23. HERRERA, E. i FREINKEL, N.: «J. Lipid Res.», 8: 515 (1967).
24. HERRERA, E. i FREINKEL, N.: «Biochim. Biophys. Acta», 170: 244 (1968).
25. HERRERA, E., KNOPP, R. H. i FREINKEL, N.: «J. Clin. Invest.», 48: 2260 (1969).
26. HERRERA, E. i LAMAS, L.: «Biochem. J.», 120: 433 (1970).
27. HERRERA, E., SANDLER, R. i FREINKEL, N.: «Horm. Metab. Res.», 7: 70 (1975).
28. HOBERMAN, H. D. i GRAFF, J.: «Yale J. Biol. Med.», 23: 195 (1950).
29. HOCH, D. L.: *In* «Handbook of Physiology, Sect. 7: Endocrinology. Vol. III, (S. R. GEIGER, ed.). American Physiological Society, Washington, p. 391 (1974).
30. HUGGETT, A. ST. G. i NIXON, D. A.: «Lancet», ii: 368 (1957).
31. IWATSUBO, H., OMORI, K., OKADA, Y., FUKUCHI, M., MIYAI, K., ABE, H. i KUMAHARA, Y.: «J. Clin. Endocr.», 27: 1751 (1967).
32. LAMBERG, B. A.: «Acta Med. Scand.», 178: 351 (1965).
33. MASORO, E. J.: «J. Lipid Res.», 3: 149 (1962).
34. MENAHAN, L. A. i WIELAND, O.: «Eur. J. Biochem.», 10: 188 (1969).
35. METZGER, B. E. i FREINKEL, N.: *In* «The thyroid» (S. C. WERNER & S. H. INGBAR, ed.). Harper & Row Publ., New York (third ed.), p. 744 (1971).
36. MOELLERING, H. i GRUBER, W.: «Anal. Biochem.», 17: 369 (1966).
37. MONTOYA, E. i HERRERA, E.: «Hormone Res.», 5: 129 (1974).
38. SCHOOLEY, R. A., FRIEDKIN, S. i EVANS, E. S.: «Endocrinology», 79: 1.053 (1966).
39. SCOW, R. O.: «Endocrinology», 49: 522 (1951).
40. SHAMES, D., BERMAN, M. i SEGAL, S.: «J. Clin. Invest.», 47: 891 (1968).
41. ZARROW, M. X., YOCHIN, J. M. i MCCARTHY, J. L.: *Experimental Endocrinology.* Academic Press, New York and London. p. 240 (1964).