

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION CRONICA EXCESIVA DE IODO
SOBRE LA ACTIVIDAD PROTEOLITICA DE LA GLANDULA
TIROIDEA DE RATAS

Hernán Fereira, Gabriel Sulbarán Solis y Elena Ryder*

RESUMEN

Se estudia el efecto de la administración crónica en exceso de iodo, en relación al tiempo, sobre la autoproteólisis de la tiroglobulina y la organificación del iodo.

Se utilizaron ratas alimentadas con las necesidades mínimas de iodo y con agua que contenía un exceso de este elemento. Un grupo control, recibió la misma dieta y agua carente de iodo. A las 2, 4 y 8 semanas se sacrificaron los animales y se determinó la autoproteólisis.

En todos los grupos la actividad autoproteolítica se encontró significativamente aumentada, en relación con el grupo control. A las 2 y 4 semanas la organificación del iodo, fue mayor en las iodotirosinas, mientras que a las 8 semanas, las iodotironinas estaban notablemente incrementadas.

Dado que la autoproteólisis se incrementa progresivamente hasta las 8 semanas, sin aumento aparente de la liberación de hormonas activas, pudiera pensarse en la posibilidad de prolongar el tiempo de tratamiento con iodo, en casos de patología humana.

INTRODUCCION

Existen reportes contradictorios en relación al efecto del iodo, en función del tiempo, sobre la actividad proteolítica de la glándula tiroidea de ratas y sobre su organificación en la tiroglobulina (3,4,10,11).

* Instituto de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo-Venezuela.

Se ha demostrado en pollos y ratas que la administración de una dosis única de iodo, deprime la hormogénesis intratiroidea, fenómeno éste conocido con el nombre de efecto agudo de Wolff-Chaikoff, y que al continuar la administración de iodo, la depresión inicial desaparece (fenómeno de escape) (2). Asimismo la administración en forma crónica de grandes cantidades de iodo, tanto en ratas como en el hombre, se acompaña de una gran acumulación e incorporación del iodo en la molécula orgánica, aunque ésto no va seguido de un aumento en la secreción de iodotironinas hormonalmente activas (5,8,10).

El motivo del presente trabajo es estudiar el efecto de la administración en exceso en forma crónica de iodo sobre la autoproteolisis e incorporación a la molécula de tiroglobulina.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas de la cepa Sprague Dawley, cuyo peso osciló entre 186 y 300 grs., alimentadas con dietas que contienen las necesidades mínimas diarias de iodo y agua con exceso de iodo (0.5 mgrs. x 30 cc). A las 2,4 y 8 semanas se practicó la determinación de la proteolisis de la tiroglobulina. Un grupo control fue alimentado desde su nacimiento con dieta que contiene las necesidades mínimas diarias de iodo (265 ugr x kilo) y agua carente de iodo y sacrificado para efectuar la proteolisis a las 8 semanas. Se siguió el procedimiento desarrollado por Takeuchi y colaboradores(11) y la actividad proteolítica se determinó según el método de Alpers y Rall(1) y se expresó como el porcentaje de radioactividad que migró en el cromatograma.

RESULTADOS

En los tres grupos la actividad proteolítica resultó significativamente aumentada en relación al grupo control, en el cual el porcentaje de migración fue de 6.2%.

En el grupo de 2 semanas el porcentaje fue de 26.1%, en el de 4 semanas 36.9% y el de 8 semanas 53.2%.

El test de significación mostró para los 3 grupos una $P < 0.001$.

La relación porcentual entre iodotirosinas y iodotironinas evidenció un predominio de las iodotirosinas para los grupos de 2 y 4 semanas, predominando las iodotironinas en el de 8 semanas. En el grupo control hubo un predominio de las iodotironinas (Tabla 1 y Figuras 1, 2, 3, 4).

EXCESO DE IODO	ACTIVIDAD PROTEOLITICA % DE MIGRACION	P	IODOTIROSINAS	IODOTIRONINAS
2 SEMANAS	26.1	<0.001	14.92	11.25
4 SEMANAS	36.9	<0.001	20.43	16.45
8 SEMANAS	53.9	<0.001	16.06	37.03
CONTROL	6.2		2.65	3.60

TABLA 1

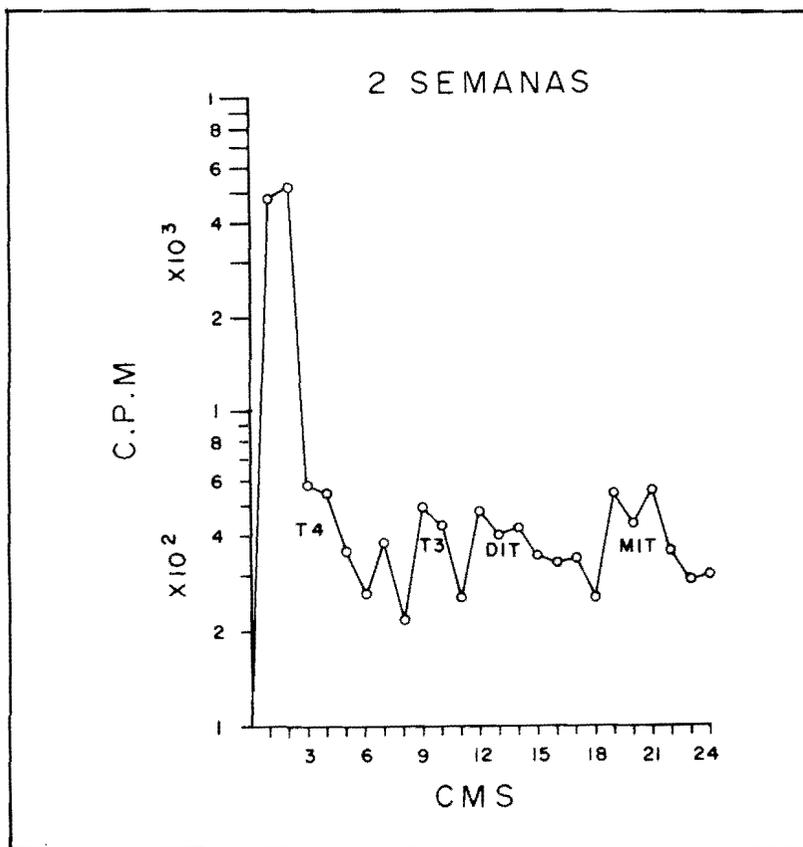


Fig. 1

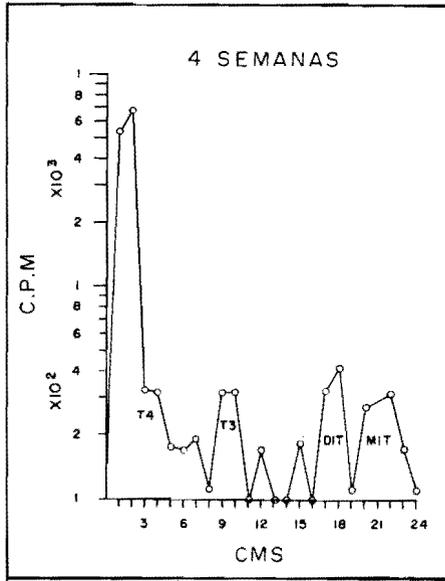


Fig. 2

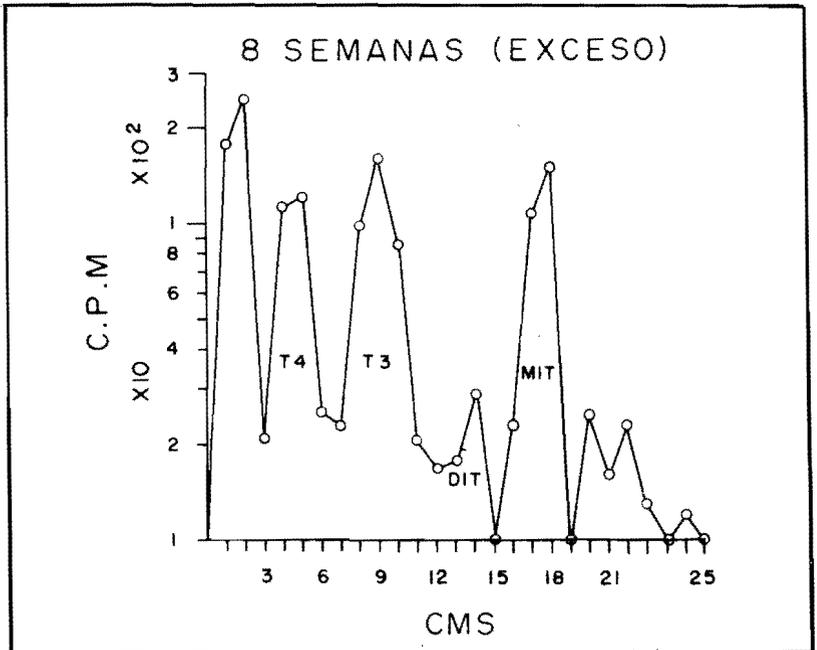


Fig. 3

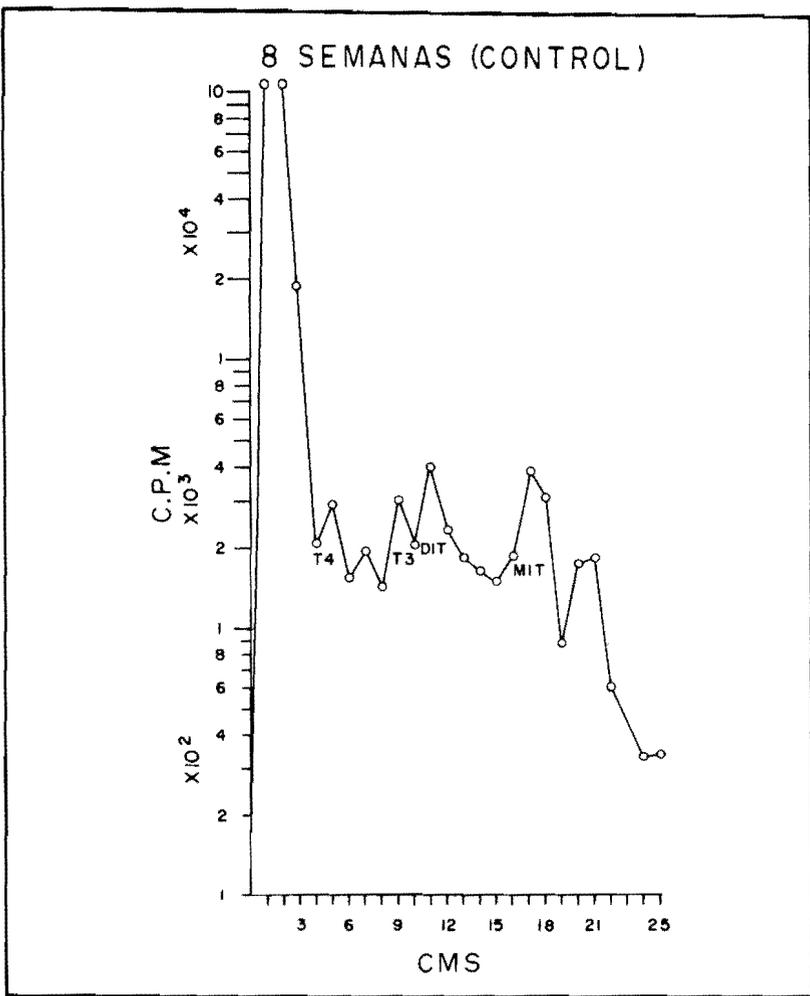


Fig. 4

DISCUSION

En el presente trabajo se evidencia el incremento progresivo de la actividad autoproteolítica de la glándula tiroidea hasta las 8 semanas; existiendo un franco predominio de las iodotirosinas en el grupo de 2 y 4 semanas, y de las iodotironinas en el de las 8 semanas cuyo porcentaje es más del doble del de las iodotirosinas.

Algunos autores (3,4) encontraron aumento de la actividad autoproteolítica en ratas sometidas a dieta con exceso de iodo durante 40 días, al cabo de los cuales sobrevino una disminución de la misma; es decir, que la

depresión de la autoproteolisis obtenidas luego de administrar una dosis única de iodo (efecto agudo de Wolff Chaicoff); desaparece al continuar el suministro de iodo en forma crónica, provocando aumento de la proteolisis, la cual de nuevo disminuye al cabo de 40 días; a diferencia de nuestros hallazgos en los cuales permanece en constante aumento hasta 8 semanas.

Otros autores(11) han reportado la caída de la autoproteolisis que sigue al fenómeno de escape a las 3 semanas.

Al administrar iodo en forma crónica, se produce una disminución de la bomba de iodo, disminuyendo su concentración intratiroidea, lo cual lleva a una regularización de su organificación, que aumenta a niveles por encima de lo normal. Algunos trabajos sugieren, sin embargo, que por mecanismos aún oscuros el aumento de la organificación sólo llega a niveles de iodotirosinas, pasando el resto del exceso de iodo a la sangre en forma inorgánica(7). Nuestros resultados no concuerdan del todo con lo anteriormente expuesto. En ellos observamos también un aumento de las iodotirosinas en relación al grupo control y a las iodotironinas, pero solamente hasta las 4 semanas, encontrándose una franca inversión de las cifras a las 8 semanas; es decir, la organificación hasta iodotironinas está muy incrementada. Otros trabajos muestran resultados que coinciden con los nuestros en lo que se refiere al aumento final de las iodotironinas(11).

A la luz de nuestros resultados pudiera pensarse en un aumento de las hormonas activas circulantes, sin embargo aparentemente un fenómeno de deiodinación de las iodotironinas, impide el aumento de la secreción de hormonas activas al torrente sanguíneo(6). Se deduce pues, que a pesar del aumento de la proteolisis, consecuencia del suministro en forma crónica y en exceso de iodo, independiente del tiempo de duración de éste, los niveles de hormonas circulantes no se incrementan.

Quedan planteadas varias interrogantes: a)Cuál es el nivel de disminución de la autoproteolisis que sigue al fenómeno de escape? b)el mecanismo mediante el cual se cumple; y c) si se convierte en un fenómeno cíclico.

Por lo anteriormente expuesto, podemos establecer que el uso del iodo como tratamiento en patología humana puede prolongarse hasta por lo menos 8 semanas. Clásicamente se ha empleado durante 4 a 6 semanas, coincidiendo con los reportes que dan ese lapso como terminación del fenómeno de escape.

Effect of excessive Chronic Iodine Administration on the Proteolytic Activity of the Rat Thyroid Gland.

Ferreira H (Instituto de Investigación Clínica, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela), Sulbarán Solís G and Ryder E. *Invest Clín* 15(3): 3-10, 1974.— The effect of excessive chronic administration of iodine to rats in relation to time on the autoproteolysis of thyroglobulin and iodine organification is studied.

Rats were fed with diet containing the minimal daily requirements of iodine, and water with an excess of iodine. Rats with similar diet but given iodine free drinking water were used as control. Animals were killed and autoproteolysis determined 2, 4 and 8 weeks after the initiation of the experiment.

Autoproteolytic activity of all iodine loaded groups was significantly higher than in the control. After two and four weeks, iodine organification was higher in the iodothyrosine, while after 8 weeks the iodothyronine had notably increased.

The fact that autoproteolysis increases steadily, up to the eighth week without apparent liberation of active hormones, could have as a practical implication, the increase in the length of time of iodine treatment in human pathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ALPERS JB, ROBBINS J, RALL JE: The Hydrolysis of Rat Thyroglobulin by Thyroidal Enzymes. *Endocrinology* 56: 110, 1955.
- 2— BRAVERMAN LE, INGBAR SH: Changes in Thyroidal function during adaptation to large doses of iodide. *J Clin Invest* 42: 1216-1231, 1963.
- 3— DE ROBERTIS E: Proteolytic Enzyme Activity of Colloid Extracted from Single Follicles of the Rat Thyroid. *Anat Rec* 80: 219, 1941.
- 4— DZIEMIAN AJ: Proteolytic Activity of the Thyroid Gland. *J Cell Comp Phys* 21: 339, 1943.
- 5— FITTING W: Serum concentration and Thyroidal uptake rate of stable iodide in various states of thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 20: 569-580, 1960.

- 6- HAIBACH H: Iodothyronine deiodination by perfused rat thyroid gland. *Endocr Soc Program Meet* 51: 67, 1969.
- 7- INGBAR SH: Autoregulation of the Thyroid: Response to iodide. Excess and Depletion. *Mayo Clinic Proc* 11(47): 814-823, 1972.
- 8- KOUTRAS DA, ALEXANDER WD, HARDEN RM et al: Effect of small iodine supplement on thyroid function in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 857-862, 1969.
- 9- NAGATAKI S, SHIZUME K, NAKAO K: Effect of chronic graded doses of iodide on thyroid hormone synthesis. *Endocrinology* 79: 667-674, 1966.
- 10- ONAYA T, TOMIZAWA T: Further Studies on Inhibitory Effect of Excess Iodide on Thyroidal Hormone Release in the Rat. *Endocrinology* 79: 138, 1966.
- 11- TAKEUCHI K: Effect of Excessive Iodide Administration on the Proteolytic Activity of the Thyroid Gland. *Endocrinology* 86: 1239, 1970.