

**INFLUENCIA DEL EXCESO DE YODO ADMINISTRADO
EN FORMA CRÓNICA SOBRE LA CONCENTRACION DEL AMPc
TIROIDEO Y LIBERACION DE HORMONAS EN RATAS
ESTIMULADAS CON TSH E INHIBIDAS CON PTU**

Gabriel Sulbarán Solís y Hernán Ferreira Valbuena*

RESUMEN

Se estudia el efecto de la administración crónica en exceso de yodo sobre la concentración de AMPc Tiroideo y liberación de Hormonas, en ratas estimuladas con TSH e inhibidas con PTU.

En las ratas estimuladas con TSH observamos que no se produce el aumento que ésta induce sobre el AMPc y las Hormonas.

En las inhibidas con PTU el AMPc no se modifica y las Hormonas disminuyen hasta límites casi indosificables.

INTRODUCCION

Es bien conocido el efecto que sobre el AMPc y la liberación de hormonas tiroideas ejerce la TSH y el PTU (5, 8, 11, 14, 15) y las modificaciones que el Yodo administrado en exceso en forma aguda produce sobre el mismo (1, 3, 6, 7, 12, 15).

Administrado en exceso en forma crónica en condiciones basales, se ha reportado la influencia que ejerce sobre el AMPc (9) y sobre las hormo-

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

nas tiroideas y TSH (9, 10, 13). En condiciones de estimulación y supresión, cuando se administra Yodo en exceso en forma crónica, existen algunos trabajos que se refieren a su influencia sobre las hormonas (10, 13) pero no conocemos ninguno en relación al AMPc.

El objeto del presente trabajo es estudiar la influencia del exceso de Yodo administrado en forma crónica sobre la concentración del AMPc y liberación de hormonas tiroideas en ratas estimuladas con TSH e inhibidas con PTU, en función del tiempo.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas de las cepas Sprague-Dawley, de peso comprendido entre 150 y 250 grs, de ambos sexos, divididos en 5 grupos. Tres de éstos se alimentaron con dieta que contiene las necesidades mínimas de Yodo (265 microgramos por kilo) y sirvieron de control. Las ratas de uno de ellos, el N° 2, fueron inyectadas intraperitonealmente con TSH, 50 m/u en 0,5 ml de solución salina, 30 minutos antes de ser sacrificadas (14). Las del otro, el N° 3, fueron inyectadas por vía subcutánea diariamente, por tres días, antes de utilizarlas para experimentación, con 20 mgrs de PTU disueltos en 0,5 ml de solución de gelatina al 10% (4). Los otros 2 grupos se alimentaron con dieta corriente y agua con exceso de Yodo (0,5 mgrs por 30 ml), y fueron inyectadas con TSH y PTU respectivamente, en las mismas condiciones que sus controles. Todos los animales de estos grupos fueron sacrificados siguiendo una secuencia de 2,4 y 8 semanas.

Se anestesiaron con éter, para extraerles la glándula tiroidea, la cual se pesó y congeló inmediatamente en nitrógeno líquido, almacenándose a -70°C para determinación de AMPc. Las dosificaciones hormonales se hicieron en sangre obtenida por punción cardíaca.

Para la determinación del AMPc el tejido tiroideo se trató con 0,5 ml de ácido tricloroacético al 6% a 4°C y se lavó con éter saturado con agua. El nucleótido en el extracto seco se determinó por radioinmunoanálisis mediante el Kit de Amersham-Searle. La sangre se centrifugó a 4°C para la obtención del suero, donde se practicaron las dosificaciones de T3, T4 y TSH-por RIA, las dos primeras con Kits de Amersham-Searle y la última utilizando el Kit al efecto de Cea-Ire-Sorin, cuyas sensibilidades fueron previamente caracterizadas.

RESULTADOS

En el grupo control N° 1 el AMPc en tejido tiroideo fue de 1.26 ± 0.107

p. moles/mgr, promedio. En sangre, para T4 se obtuvo un promedio de $2.9 \pm 0.26 \mu\text{g/dl}$. Para T3 un promedio de $48.6 \pm 3.05 \text{ ng/dl}$ y para TSH de $0.33 \pm 0.152 \text{ ng/ml}$.

En el grupo control N° 2 el AMPc en tejido tiroideo fue de 3.00 ± 0.107 p. moles/mgr. En sangre, la concentración de T4 fue de $7.76 \pm 1.15 \mu\text{g/dl}$ y la de T3 fue de $168.6 \pm 31.0 \text{ ng/dl}$.

En el grupo control N° 3 el promedio de AMPc intratiroideo fue de 3.66 ± 0.45 p. moles/mgr, y las concentraciones promedio en sangre de T4 y T3 fueron 0.06 ± 0.05 y 0.00 respectivamente, y de TSH 5.06 ± 1.4 .

En el grupo alimentado con exceso de Yodo y estimulado con TSH, el AMPc y las hormonas tiroideas disminuyen significativamente en relación a su propio control, pero en cuanto al control basal, sólo las hormonas tiroideas disminuyen significativamente. El AMPc no muestra disminución.

En el grupo alimentado con exceso de Yodo e inhibido con PTU hubo disminución significativa del AMPc en relación a su propio control, pero no con el basal. Las hormonas T4 y T3 permanecieron deprimidas al igual que el control, y la TSH permanece elevada.

En conjunto los resultados se muestran en las tablas I y II y figuras 1, 2, 3 y 4.

TABLA I
CONCENTRACION DE AMP CICLICO TIROIDEO
Y NIVELES SERICOS HORMONALES

		AMPc			T4			T3			T.S.H.		
	N	p. moles/mg			$\mu\text{g/dl}$			ng/dl			ng/ml		
		Media $\pm$ D.S.	P		Media $\pm$ D.S.	P		Media $\pm$ D.S.	P		Media $\pm$ D.S.	P	
Control Basal	5	1.26 $\pm$ 0.107			2.9 $\pm$ 0.26			48.6 $\pm$ 3.05			0.33 $\pm$ 0.152		
Exceso de Yodo + T.S.H.													
2 Semanas	5	1.19 $\pm$ 0.030	N.S.		1.30 $\pm$ 0.20	< 0.01		27.6 $\pm$ 5.13	< 0.01				
4 Semanas	5	1.15 $\pm$ 0.115	N.S.		1.15 $\pm$ 0.28	< 0.01		32.0 $\pm$ 5.29	< 0.01				
8 Semanas	5	1.06 $\pm$ 0.189	N.S.		1.20 $\pm$ 0.10	< 0.01		25.3 $\pm$ 4.68	< 0.01				
Exceso de Yodo + P.T.U.													
2 Semanas	5	1.11 $\pm$ 0.083	N.S.		0.13 $\pm$ 0.05	< 0.01		3.33 $\pm$ 1.77	< 0.01		3.20 $\pm$ 0.65	< 0.01	
4 Semanas	5	1.25 $\pm$ 0.334	N.S.		0.06 $\pm$ 0.05	< 0.01		0.00 $\pm$ 0.00	< 0.01		2.73 $\pm$ 1.10	< 0.01	
8 Semanas	5	1.20 $\pm$ 0.078	N.S.		0.10 $\pm$ 0.00	< 0.01		0.53 $\pm$ 0.22	< 0.01		3.33 $\pm$ 0.66	< 0.01	

TABLA II
CONCENTRACION DE AMP CICLICO TIROIDEO
Y NIVELES SERICOS HORMONALES

		AMPc p. moles/mg		T4 μg/dl		T3 ng/dl		T.S.H. ng/ml	
	N	Media ± D.S.	P	Media ± D.S.	P	Media ± D.S.	P	Media ± D.S.	P
Control + T.S.H.	5	3.00 ± 0.107		7.76 ± 1.15		168.6 ± 31.0			
Control + P.T.U.	5	3.66 ± 0.450		0.06 ± 0.03		0.06 ± 0.00		5.06 ± 1.40	
Exceso de Yodo + T.S.H.									
2 Semanas	5	1.19 ± 0.030	< 0.01	1.30 ± 0.20	< 0.01	27.6 ± 5.13	< 0.01		
4 Semanas	5	1.15 ± 0.115	< 0.01	1.15 ± 0.28	< 0.01	32.0 ± 5.29	< 0.01		
8 Semanas	5	1.06 ± 0.189	< 0.01	1.20 ± 0.10	< 0.01	25.3 ± 4.68	< 0.01		
Exceso de Yodo + P.T.U.									
2 Semanas	5	1.11 ± 0.083	< 0.01	0.13 ± 0.05	N.S.	3.33 ± 1.77	N.S.	3.20 ± 0.65	N.S.
4 Semanas	5	1.25 ± 0.334	< 0.01	0.06 ± 0.05	N.S.	0.00 ± 0.00	N.S.	2.73 ± 1.10	N.S.
8 Semanas	5	1.20 ± 0.078	< 0.01	0.10 ± 0.00	N.S.	0.53 ± 0.22	N.S.	3.33 ± 0.66	N.S.

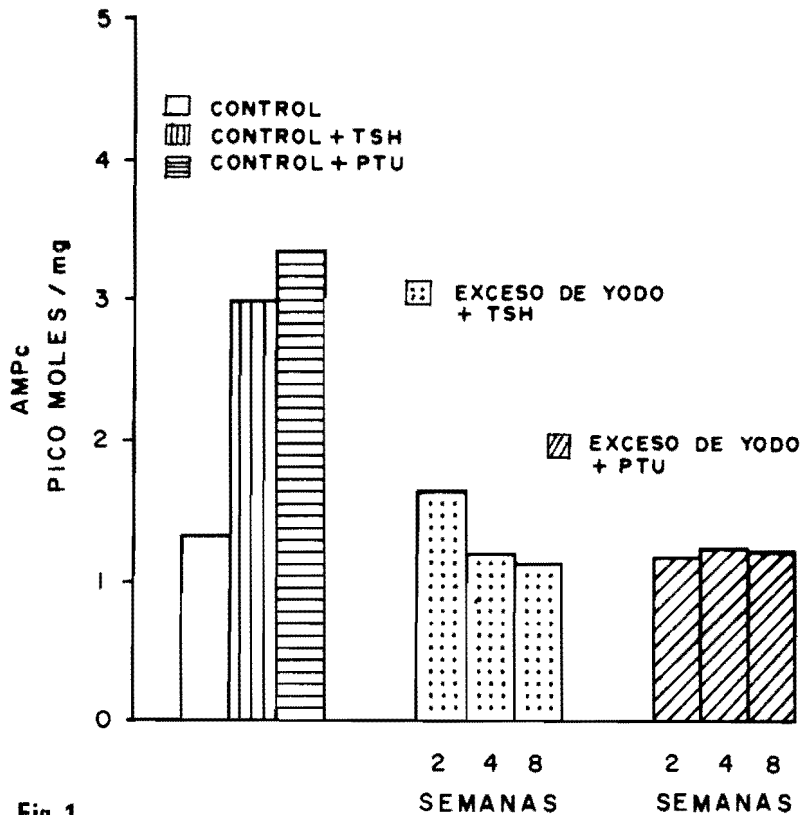


Fig. 1.-

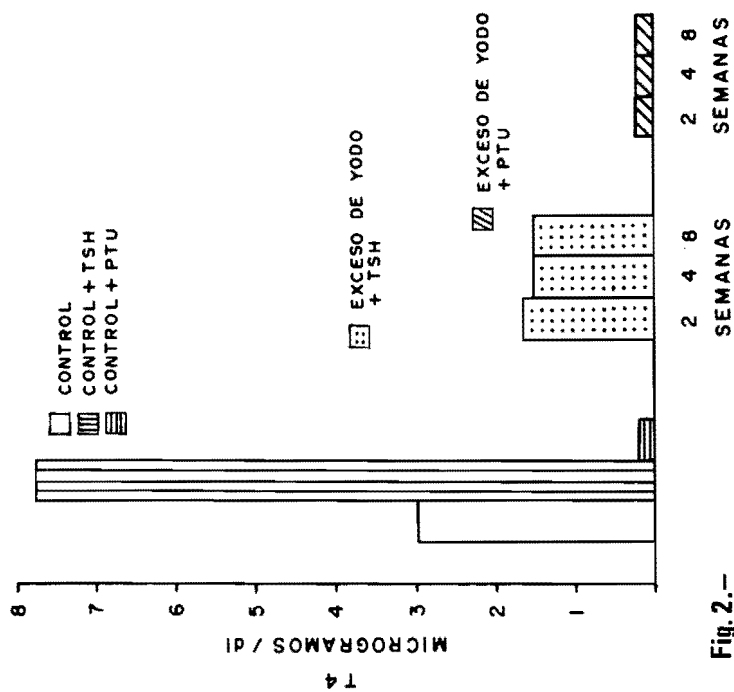


Fig. 2.-

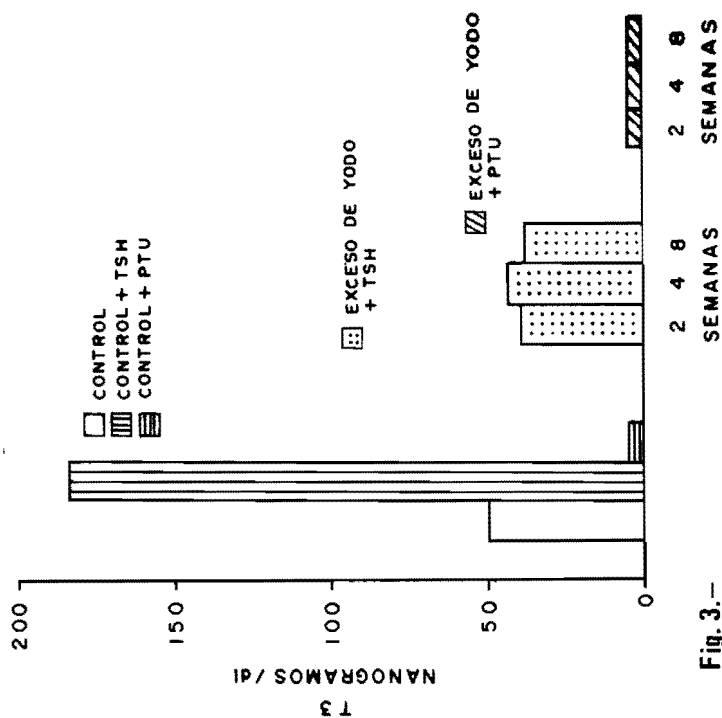


Fig. 3.-

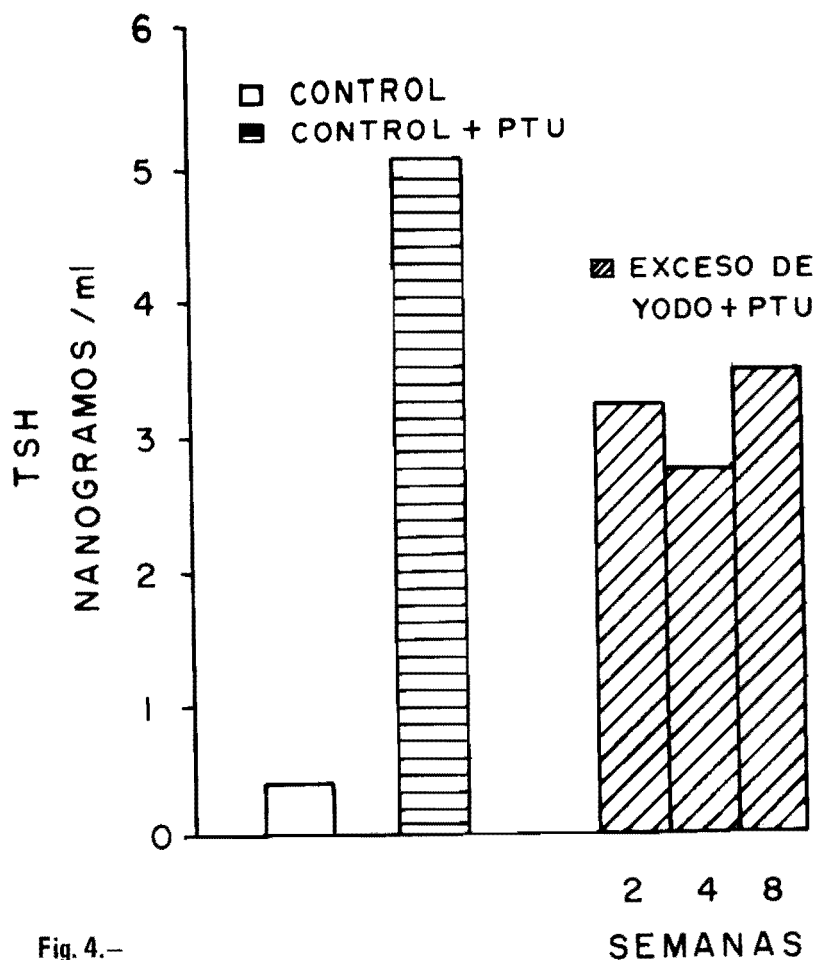


Fig. 4.—

DISCUSION

En los resultados obtenidos observamos que el exceso de Yodo administrado en forma crónica frena el aumento del AMPc y de las hormonas tiroideas inducidos por TSH. En relación a las condiciones basales, las hormonas tiroideas disminuyen significativamente, mientras que los niveles de AMPc no se modifican. Es mas notoria, por lo tanto, la acción inhibitoria ejercida sobre las hormonas, que sobre la concentración de AMPc. Se ha visto que el exceso de Yodo ejerce su acción sobre la concentración de hormonas y no sobre el AMPc directamente y que en glándulas no

estimuladas con TSH, el AMPc a las 2 y 4 semanas se encuentra disminuido, pero a las 8 semanas los niveles están normalizados. En cambio las hormonas tiroideas permanecen significativamente deprimidas todo el tiempo y la TSH no se modifica (9). Esto parece corroborar lo ya señalado por otros autores de que el exceso de Yodo actúa independientemente de la concentración de TSH (1).

Van Sande y col. (12) afirman que en forma aguda el Yodo tiene muy poco o ningún efecto sobre las concentraciones basales de AMPc y que la inhibición que ejerce sobre el efecto de la TSH es abolida por el PTU.

Burke (1) refiere que el Yodo estimula la actividad de la adenilciclasa basal, pero inhibe la estimulación de esta enzima por la TSH.

Parece evidente que el exceso de Yodo en forma crónica se opone al aumento de la concentración del AMPc inducido por TSH. Como vemos en el presente trabajo, cuando bajo estas condiciones se estimula con TSH, la concentración de AMPc no aumenta por encima de los niveles basales, aún cuando no se observa la disminución significativa a las 2 y 4 semanas que aparece en condiciones de exceso de Yodo en glándula no estimulada (9).

Van Sande y Dumont (11) y también Hashizume y cols (2) afirman que la inhibición que el exceso de Yodo administrado en forma aguda ejerce sobre el aumento del AMPc inducido por TSH, es abolida por un inhibidor del transporte del Yodo, como el perclorato y por un inhibidor de la organización del Yodo, como el PTU. Cuando la administración se realiza en exceso en forma crónica esta situación no se cumple, de acuerdo a los resultados de nuestro trabajo. Al administrar PTU el AMPc no aumenta por encima de los niveles basales, a pesar del marcado aumento de la TSH, como consecuencia probablemente del fenómeno de retroalimentación debido al descenso de las hormonas.

Ochi y De Groot (3) reportaron, que cuando se administra Yodo en exceso en forma aguda en inyección simultánea con TSH, no se observa el efecto de ésta sobre la liberación de hormonas, pero administrado por vía oral en el agua, 24 horas antes de la inyección de TSH, se observa un efecto inhibitorio sobre la liberación de hormonas, fenómeno éste que también se observa en el presente trabajo.

Es de observar que al utilizar animales intactos, no hipofizectomizados, el efecto de la TSH exógena debe agregarse al de la endógena.

De todo lo observado en nuestro trabajo se desprende que el exceso

de Yodo administrado en forma crónica, ejerce una acción inhibitoria sobre el aumento del AMPc tiroideo y la liberación de hormonas tiroideas inducidas por TSH e igualmente sobre el aumento de AMPc tiroideo que se produce al administrar PTU. En éstas últimas condiciones el exceso de Yodo al potenciar la acción del PTU sobre las hormonas, las deprime en forma casi total.

Este efecto inhibitorio que ejerce el exceso de yodo sobre el aumento de AMPc tanto en glándulas estimuladas como inhibidas, probablemente sea debido a una acción directa sobre el sustrato primero, la molécula de ATP, según se desprende de los resultados de trabajos previamente reportados (9).

ABSTRACT

Influence of excessive chronic iodine administration on the thyroid cyclic AMP and hormones release on TSH stimulated and PTU inhibited rats. Sulbarán-Solís G, Ferreira-Valbuena H (*Instituto de Investigación Clínica, Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela*). *Invest Clín* 19(4): 128-136, 1978. The influence of excessive chronic iodine administration on the thyroid cyclic AMP and hormones release on TSH stimulated and PTU inhibited rats, is studied during eight weeks. In the stimulated group, it was not observed the increase effect produced by TSH on cyclic AMP and hormones. In the inhibited group, the hormones are notoriously decreased and the cyclic AMP was not modified.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BURKE G: Effects of iodide on thyroid stimulation. *J Clin Endocr* 30: 76-84, 1970.
- 2- HASHIZUME K, AKASU F, TAKAZAWA K, ENDO W, ONAYA T: The inhibitory effect of acute administration of excess iodide on the formation of adenosine 3'5' monophosphate induced by thyrotropin in mouse thyroid lobes. *Endocrinology* 99: 1463-1468, 1976.
- 3- OCHI Y, DE GROOT LS: TSH or lats stimulated thyroid hormone release is inhibited by iodide. *Endocrinology* 84: 1305-1309, 1969.
- 4- ONAYA T, TOMIZAWA T, YAMADA T, SHICHIJO: Further studies on inhibitory effect of excess iodide on thyroidal hormone release in the rat. *Endocrinology* 79: 138-148, 1966.

- 5- PASTAN I: The effect of Dibutyryl Cyclic 3'5' AMP on the Thyroid. *Biochem Biofis Res Com* 25: 14-16. 1966.
 - 6- RAPOPORT B, WEST MN, INGBAR SH: Inhibitory effect of dietary iodide on the thyroid adenylate cyclase response to thyrotropin in the hypophysectomized rat. *J Clin Inv* 56: 516-519, 1975.
 - 7- RAPOPORT B, WEST MN, INGBAR S: On the mechanism of inhibition by iodine of the thyroid Adenylate Cyclase response to thyrotropic Hormone. *Endocrinology* 99: 11-22. 1976.
 - 8- SALABE H, D'ARMIENTO M, SALABE GB, ANDREOLI M, BLECHER M: Cyclic AMP and thyroid hormone synthesis. *Hormone Research* 4: 274-287. 1973.
 - 9- SULBARAN-SOLIS G, FERREIRA-VALBUENA H: Influencia del exceso de yodo en forma crónica sobre el AMPc Tiroideo y la liberación de hormonas. *Invest Clín* 19(2): 76-84, 1978.
 - 10- VAGENAKIS AG, DANYS P, BRAVEMAN LE, BURGER A, INGBAR S: Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. *J Clin Inv* 52: 528-532, 1973.
 - 11- VAN SANDE J, DUMONT JE: Effects of thyrotropin, prostaglandin E1 and Iodide on cyclic 3'5'-AMP concentration in dog thyroid slices. *Biochim Biophys Acta* 313: 320-328, 1973.
 - 12- VAN SANDE J, GRENIER G, WILLEMS C, DUMONT JE: Inhibition by iodide of the activation of the thyroid cyclic 3'5'-AMP system. *Endocrinology* 96: 781-786, 1975.
 - 13- YAMADA T, KOJIMA A, INOUE R, KAWABE T: Studies on the decrease of plasma triiodothyronine concentration produced by chronic administration of excess iodide in rats. *Excerpta Medica Seventh Internacional Thyroid Conference*. Junio, 1975.
 - 14- ZAKARIJA M, MCKENZIE JM: Effect of thyrotropin and LATS on Mouse thyroid Cyclic AMP. *Metabolism* 22: 1185-1191, 1973.
 - 15- ZAKARIJA M, MCKENZIE JM, BASTOMSKY CH: Stimulation of the Adenyl Cyclase-Cyclic AMP system in the thyroid of the rat. *Endocrinology* 92: 1349-1353. 1973.
-