

## **INFLUENCIA DEL EXCESO DE YODO EN FORMA CRÓNICA SOBRE EL AMP CÍCLICO TIROIDEO Y LA LIBERACIÓN DE HORMONAS**

**Gabriel Sulbarán Solís y Hernán Ferreira\***

### **RESUMEN**

**Se estudia el efecto de la administración crónica en exceso de yodo sobre la concentración de AMP-cíclico tiroideo y la liberación de hormonas tiroideas y TSH, en ratas, en diferentes períodos hasta un máximo de 8 semanas.**

**Se observó disminución del AMP-cíclico intratiroideo hasta las 4 semanas, y de las hormonas T4 y T3 durante todo el tiempo del experimento. No se modificó la concentración de TSH.**

### **INTRODUCCION**

Es bien sabido que el contenido en yodo de la glándula tiroidea junto con la acción estimuladora de la TSH, constituye uno de los principales mecanismos reguladores de la actividad tiroidea (1). En exceso, produce diversos efectos sobre varios aspectos de la misma. Esto ha sido objeto de numerosos trabajos de investigación en los últimos años, con resultados contradictorios (2, 7, 10, 11, 13, 16, 19, 20, 22-24).

Se ha estudiado el efecto agudo del yodo sobre la liberación de las hormonas tiroideas (8, 17, 18, 26). En relación al sistema AC-AMP, cuando se administra en exceso en forma aguda, algunos sostienen que no lo afecta en condiciones basales (12, 23). Otros han reportado estimulación del sistema en dichas condiciones (2).

---

\* *Instituto de Investigación Clínica. Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela.*

En lo que a las hormonas se refiere, se ha estudiado el efecto que sobre su síntesis y liberación ejerce el yodo administrado en forma aguda, con resultados coincidentes (14, 15, 18, 25, 26). En cambio, administrado en forma crónica, los resultados difieren. La gran mayoría de los trabajos no muestran modificación significativa (13, 15, 21), pero algunos las reportan en una u otra hormona, en tiempos variados, el más largo de los cuales apenas llega a 28 días (22, 26).

No hemos conseguido reportes en relación al efecto del yodo en exceso en forma crónica sobre la concentración de AMP-cíclico tiroideo en ratas.

El propósito del presente trabajo es estudiar el efecto de la administración crónica en exceso de yodo, sobre la concentración basal de AMP-cíclico tiroideo en ratas, así como su efecto sobre la liberación de hormonas tiroideas y TSH, en diferentes períodos, hasta un máximo de 8 semanas.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas de la cepa Sprague-Dawley, peso comprendido entre 150-300 g, de ambos sexos, divididas en 2 grupos. Uno de éstos fué alimentado con dieta que contenía las necesidades mínimas de yodo (265  $\mu$ g/kg), y agua libre de yodo, y sirvió de control. Las del otro grupo se alimentaron con dieta corriente y agua con exceso de yodo (0,5 mg por 30 ml), y fueron sacrificadas siguiendo una secuencia de 2, 4 y 8 semanas.

Anestesiadas con éter se les extrajo la glándula tiroidea, la cual se pesó y congeló inmediatamente en nitrógeno líquido, conservándose a  $-70^{\circ}\text{C}$  para determinación de AMP-cíclico. La sangre para las dosificaciones hormonales se obtuvo por punción cardíaca.

El AMP-cíclico se extrajo homogeneizando el tejido tiroideo con 0,5 ml de ácido tricloroacético a  $4^{\circ}\text{C}$  y lavando 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  $4^{\circ}\text{C}$  para obtener suero, en el cual se practicaron las determinaciones de T3, T4 y TSH por radioinmunoanálisis; las dos primeras con kits de Amersham-Searle, y la última utilizando el kit al efecto de Cea-Ire-Sorin, cuya sensibilidad fué previamente caracterizada.

## RESULTADOS

En el grupo control, el AMP-cíclico en tejido tiroideo fué de  $1,26 \pm 0,107$  pmoles/mg promedio. En sangre, para T3 se obtuvo un promedio de  $48,6 \pm 3,05$  ng/dl. Para T4 un promedio de  $2,9 \pm 0,26$   $\mu$ g/dl, y para TSH de  $0,33 \pm 0,152$  ng/ml.

El grupo alimentado con exceso de yodo mostró disminución significativa del AMPc a las 2 y 4 semanas, y discreta, no significativa, a las 8 semanas.

En sangre, en todos los grupos, hubo disminución significativa de las hormonas tiroideas, sin alteración de la concentración de TSH. En conjunto, los resultados se muestran en la tabla I y figuras 1, 2, 3 y 4.

## DISCUSION

El presente estudio demostró disminución intratiroidea del AMP-cíclico a las 2 y 4 semanas de la administración en exceso de yodo. A las 8 semanas aún cuando no hay diferencias significativas con el grupo control, las cifras son más bajas. Se nota que la disminución es menor en la medida que aumenta el tiempo de administración de yodo, siguiendo una secuencia parecida al fenómeno de escape (3, 4, 6). Este hecho parece guardar relación con los que se suceden a continuación del efecto agudo de Wolff-Chaikoff, y hace pensar lógicamente, en concentraciones previas mucho más bajas.

Esta hipótesis estaría en contradicción con los resultados de trabajos que señalan estimulación del sistema AC-AMP en condiciones basales cuando se administra yodo en forma aguda (2), y de otros que reportan que no lo afecta (12, 24).

En relación a los niveles de hormona circulantes, nuestros resultados difieren de lo reportado hasta ahora por la mayoría de los autores. Durante todo el tiempo del experimento (8 semanas), T4 y T3 permanecen deprimidas significativamente ( $p < 0.01$ ). Yamada (26) reportó disminución de la concentración plasmática de T3, sin afectar T4, y elevación de la TSH, luego de la administración excesiva de yodo durante 28 días.

Vagenakis (22), en humanos, reportó en 19 días un pequeño descenso de los valores séricos de T4 y T3, con una elevación compensatoria de la TSH. Sinadinovic (21) encontró en 28 semanas, que los niveles séricos de T4 y TSH no fueron afectados.

Ciertamente, el exceso de yodo trastorna la fisiología de la tiroides

TABLA I

CONCENTRACION DE AMP CICLICO TIROIDEO Y NIVELES SERICOS HORMONALES

	n	AMPc		T4		T3		TSH	
		p.moles/mg	P	µg/dl	P	ng/dl	P	ng/ml	P
		Media ± D.S.		Media ± D.S.		Media ± D.S.		Media ± D.S.	
Control	5	1.26 ± 0.107	--	2.9 ± 0.26	--	48.6 ± 3.05	--	0.33 ± 0.152	--
Exceso de yodo 2 semanas	5	0.60 ± 0.115	< 0.01	1.06 ± 0.150	< 0.01	22.0 ± 2.00	< 0.01	0.33 ± 0.057	N.S.
Exceso de yodo 4 semanas	5	0.76 ± 0.114	< 0.01	1.06 ± 0.110	< 0.01	19.0 ± 3.05	< 0.01	0.23 ± 0.057	N.S.
Exceso de yodo 8 semanas	5	1.03 ± 0.138	N.S.	1.03 ± 0.200	< 0.01	23.3 ± 3.00	< 0.01	0.26 ± 0.115	N.S.

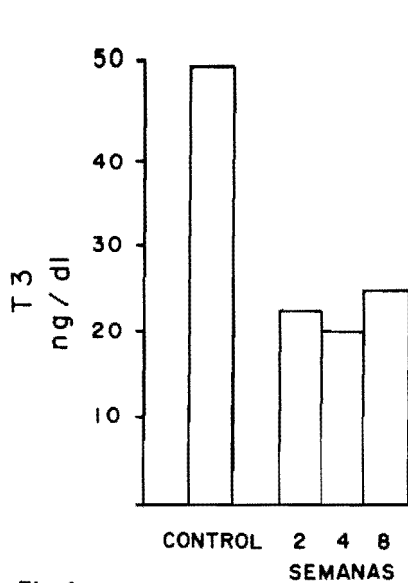


Fig. 1.-

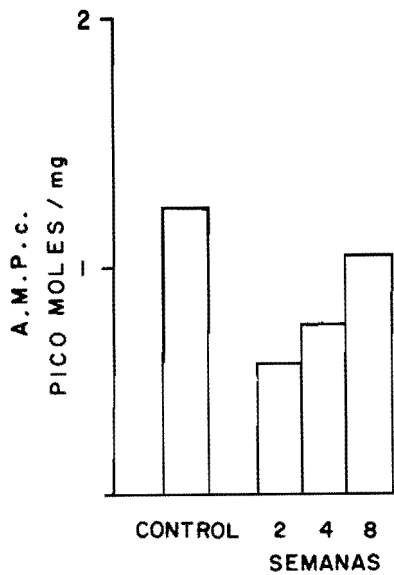


Fig. 2.-

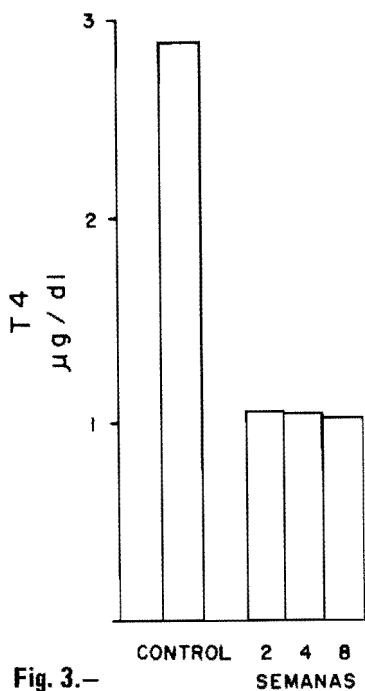


Fig. 3.-

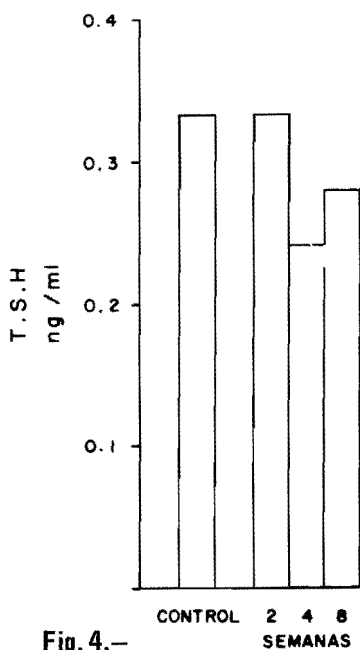


Fig. 4.-

en mucha de sus fases, aún cuando los mecanismos íntimos mediante los cuales se verifican permanecen aún, en muchos aspectos, sin dilucidar.

Para explicar la disminución en el contenido de AMP-cíclico, cuando se administra yodo en forma aguda, se han sugerido varias hipótesis: 1— Inhibición de la adenil ciclasa. 2— Aumento de la hidrólisis por la fosfodiesterasa. 3— Aumento de la salida de las células (24).

Los resultados obtenidos en el presente trabajo nos sugiere que pudiera tratarse de un secuestro inicial del sustrato primero, la molécula de ATP, con recuperación progresiva, coincidiendo este hecho con el aumento gradual de la proteólisis de la tiroglobulina (6) y del número de las gotas de coloide, luego de la administración excesiva de yodo durante 8 semanas (6).

La disminución de los niveles de hormonas circulantes, pudiera ser atribuída a fenómenos de deyodación de las yodotironinas acumuladas en la glándula tiroidea, observados cuando se administra yodo en exceso en forma crónica (9); y el hallazgo pudiera explicar la aparición de bocio e hipotiroidismo observada en personas que ingieren yodo en exceso durante varias semanas.

El hecho de que la TSH permanezca dentro de límites normales a pesar de la disminución de las hormonas tiroideas circulantes, pudiera deberse a que esta disminución no alcanza el dintel necesario para estimular el fenómeno de retroalimentación. Por otro lado, el no incremento de la TSH contribuye a que los niveles hormonales permanezcan deprimidos. A tal efecto, se ha reportado, en condiciones similares, que el aumento compensatorio de la TSH impide que la disminución de niveles de hormonas tiroideas, continúe produciéndose (13).

Se evidencia en el presente trabajo, disminución del AMPc por efecto del exceso de yodo durante tiempo limitado, y de las hormonas T4 y T3 todo el tiempo de la administración de yodo, sin que alcance en estas últimas la profundidad necesaria para modificar los niveles de TSH.

## ABSTRACT

**Influence of excessive chronic iodine administration on the thyroid cyclic AMP and hormones release.** Sulbarán-Solís G., Ferreira H. (*Instituto de Investigación Clínica, Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela*). *Invest Clín* 19(2): 76-84, 1978.— The influence of excessive chronic administration of iodine on rat thyroid cyclic AMP concentration and hormones release and on serum TSH, is studied during eight weeks. It was observed a decrease of thyroid cyclic AMP up to 4 weeks and T4 and T3 during the total experiment time. The TSH concentration was not modified.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BRAY G: Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Inv* 47: 1640-1647, 1968.
- 2- BURKE G: Effects of iodide on thyroid stimulation. *J. Clin Endocr* 30: 76-84, 1970.
- 3- DE ROBERTIS E: Proteolytic enzyme activity of colloid extracted from single follicles of the rat thyroid. *Anat Rec* 80: 219, 1941.
- 4- DZIEMAN AS: Proteolytic activity of the thyroid gland. *J Cell Comp Phys* 21: 339, 1943.
- 5- FERREIRA H, SULBARAN SOLIS G, NEGRETTE A: Efecto de la administración crónica de yodo en exceso, sobre el tamaño y la frecuencia de los lisosomas y gotas de coloide, en las células de la glándula tiroidea de rata. *Invest Clín* 18(2): 97-107, 1977.
- 6- FERREIRA H, SULBARAN SOLIS G, RYDER E: Efecto de la administración crónica excesiva de yodo sobre la actividad proteolítica de la glándula tiroidea de ratas. *Invest Clín* 15(3): 3-10, 1974.
- 7- GRANNER DK, HALMI NS: Lack of positive correlation between adenyl cyclase activity and iodide transport in rat thyroids. *Endocrinology* 91: 409-414, 1972.
- 8- GREER MA, DE GROOT LS: The effect of stable iodide on thyroid secretion in man. *Metabolism* 5: 682-696, 1956.
- 9- HAIBACH H: Iodotironine deiodination by perfused rat thyroid gland. *Endocr Soc Program Meet* 51: 67, 1969.
- 10- HALMI NS, SPIRTOS BN: Analysis of the modifying effect of dietary iodine levels on the thyroidal response of hypophysectomized rats to thyrotropin. *Endocrinology* 56: 157-160, 1955.
- 11- HALMI NS, SPIRTOS BN, BOGDANOVE EM, SIPNER HJ: A study of various influences on the iodide concentrating mechanism of the rat thyroid. *Endocrinology* 52: 19-32, 1953.
- 12- 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.

- 13- INGBAR SH: Autoregulation of the thyroid response to iodide excess and depletion. *Mayo Clin Proc* 47: 814-823, 1972.
- 14- NAGATAKI S, INGBAR SH: Relation between qualitative alterations in thyroid hormone synthesis induced by varying doses of iodide. *Endocrinology* 74: 731-736, 1964.
- 15- NAGATAKI S, SHIZUME K, WAKAO K: Effect of chronic graded doses of iodide on thyroid hormone. *Endocrinology* 79: 667-674, 1966.
- 16- OCHI Y, DE GROOT LS: TSH or lats stimulated thyroid hormone release is inhibited by iodide. *Endocrinology* 84: 1305-1309, 1969.
- 17- OHTAKE M, ONAYA T, SATO A, YAMADA T: Studies on the mechanism of inhibitory action of excess iodide. *J Can Med Ass* 110: 535-543, 1974.
- 18- 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.
- 19- RAPOPORT B, WEST MN, INGBAR SH: Inhibitory effect of dietary iodide on the thyroid adenylate cyclase response to thyrotropin in the hipophysectomized rat. *J Clin Inv* 56: 516-519, 1975.
- 20- SALENKOW HA, GARCIA AM, BRADLEY EB: An autoregulatory effect of iodide in diverse thyroid disorders. *Ann Int Med* 62: 714-726, 1965.
- 21- SINADINOVIC J, LIEWENDAHL K: Studies on proteolytic activity and function of the thyroid gland in rats administered excess iodide. *Acta Endocr* 82: 728-736, 1976.
- 22- 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.
- 23- VAN SANDE J, DUMONT JE: Effects of thyrotropin, prostaglandin E1 and Iodide on cyclic 3'5'-AMP concentration in dog thyroid slices. *Biochim et Biophys Acta* 313: 320-328, 1973.
- 24- 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.



- 25- WOLFF J: Iodide gaster and the pharmacologic effects of excess iodide. *Ann J Med* 47: 101-124, 1969.
- 26- YAMADA T, KOJIMA A, INQUE R, KAWABE T: Studies on the decrease of plasma triiodothyronine concentration produced by chronic administration of excess iodide in rats. *Excerpta Medica*. N° 631, p. 103. Seventh International Thyroid Conference. Junio, 1975.