

METABOLISME INTERMEDIARI EN L'HIPO I HIPERTIROÏDISME EXPERIMENTAL: EFECTES DE TEMPS CURTS DE DEJUNI

Comunicació presentada el dia 30 de gener de 1978
a les I Jornades d'Endocrinologia de la S.C.B.

per

M. LLOBERA i E. HERRERA

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

Aquest treball ha estat realitzat gràcies a una ajuda
de la «Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica,
Presidencia del Gobierno»

1. INTRODUCCIÓ

Es cosa sabuda que els canvis en l'estat tiroïdal d'un animal suposen profundes alteracions del seu metabolisme intermediari.

Tot i la gran quantitat de dades experimentals i clíniques acumulades, referents als efectes metabòlics de les hormones tiroïdals, encara resten poc clars molts aspectes d'aquest tema, ja que moltes de les dades són contradictòries.

Nosaltres ens hem proposat d'estudiar els efectes de diverses dosis d'hormones tiroïdals sobre diferents paràmetres metabòlics en la rata.

A fi de centrar el tema, presentem en primer lloc un resum de les alteracions metabòliques més notables que es presenten en l'hipotiroïdisme i en l'hipertiroïdisme.

1.1. HIPOTIROÏDISME

Se sap que l'hipotiroïdisme va acompanyat d'un anabolisme disminuït compensat per un catabolisme també disminuït, la qual cosa repercuteix en l'establiment d'un nou estat estacionari, en el qual molts dels metabòlits es mantenen en concentracions iguals a les dels animals eutiroidals.

1.1.a. *Metabolisme lipídic*

Tot i això, aquesta disminució paral·lela no sempre és compensadora, ja que s'ha demostrat que en animals hipotiroïdals es dona una retenció de greixos a compte del metabolisme proteic (Scow, 1951). Aquest predomini lipídic és degut més aviat a un baix nivell de lipòlisi que a una activació de la lipogènesi, encara que això no sempre s'ha confirmat en condicions basals.

1.1.b. *Metabolisme glucídic*

Es pot trobar a la bibliografia una gran quantitat de dades contradictòries, les quals no permeten d'obtenir una idea clara de com l'hipotiroïdisme afecta el metabolisme hidrocarbonat: la concentració plasmàtica de glucosa és normal o lleugerament disminuïda tot i que és sabut que existeixen grans canvis a la síntesi de glucosa i a la seva utilització en aquesta situació. Els nivells hepàtics de glicogen són normals o lleugerament alts, la qual cosa pot explicar-se per una formació de glucosa normal i/o per una glucogenòlisi inhibida en relació a la glucogènesi.

També ha estat descrit que la gluconeogènesi és disminuïda en aquesta situació a causa d'una reduïda activitat dels enzims claus i limitants d'aquesta via (la fosfonolpiruvatcarboxiquinasa i la piruvatcarboxilasa), tot i que aquesta disminució no sempre ha estat confirmada (MENAHAN i WIELAND, 1969). A més a més, a la bibliografia no es troben dades referents a les variacions «in vivo» de l'activitat gluconeogenètica amb el dejuni sobre rates hipotiroïdals, la qual cosa és imprescindible per completar el coneixement d'aquestes interrelacions metabòliques.

1.1.c. *Metabolisme proteic*

S'ha demostrat que, en l'hipotiroïdisme, la síntesi de proteïnes requereix la presència d'hormones tiroïdals (LEE i LARDY, 1965; RAJWADE i col., 1975) encara que la seva degradació sembla ser normal o alta (JANNEY i ISAACSON, 1918).

1.2. HIPERTIROÏDISME

Quan es revisa la bibliografia sobre l'efecte que un excés d'hormones tiroïdals té sobre el metabolisme intermediari, troba una gamma de dades molt nombrosa, moltes de les quals són contradictòries. Aquestes diferències possiblement són degudes a les diferents dosis d'hormones tiroïdals administrades per aconseguir l'hipertiroïdisme experimental, i a les diferents situacions experimentals emprades.

Com a alteracions més generals de l'hipertiroïdisme, hem de citar una activació de tots els processos metabòlics, que permeten novament mantenir uns nivells normals de metabòlits, tot i que la manca de reserves carbonades i grasses és evident.

1.2.a. *Metabolisme lipídic*

La mobilització de les reserves grasses en l'hipertiroïdisme es troba augmentada en estudis «in vitro». Però, «in vivo», tant els nivells plasmàtics d'àcids grassos i de glicerol com l'arribada de greixos al fetge són baixos possiblement com a conseqüència d'una manca de reserves lipídiques per mobilitzar, encara que aquests animals disposin d'una maquinària enzimàtica per fer lipòlisi gran.

1.2.b. *Metabolisme glucídic*

Són conegudes les alteracions que presenten els individus hipertiroïdals especialment les que donen lloc a una síndrome semblant a la de la diabetis.

Per norma general, el metabolisme hidrocarbonat és augmentat en aquestes condicions i, tot i que les reserves de glicogen són mínimes, els animals hipertiroïdals aconsegueixen de mantenir amb el dejuni uns nivells de glucosa a la sang més alts que els normals, possiblement gràcies a un gran augment de la velocitat de gluconeogènesi.

1.2.c. *Metabolisme proteic*

També el metabolisme proteic és activat, amb un augment de la síntesi proteica i de la incorporació d'aminoàcids a proteïnes, encara que això no s'esdevé en certs òrgans, com ara el cervell, els testicles i la melsa.

1.3. PLANTEJAMENT EXPERIMENTAL

1.3.a. *Dejuni*

La resposta al dejuni és una eina experimental que s'ha utilitzat molt sovint per tal d'aconseguir un coneixement més profund de les interrelacions metabòliques en qualsevol situació fisiològica o patològica.

En condicions normals, el dejuni produeix per mitjà d'un augment del consum perifèric de glucosa, un esgotament de les reserves de glicogen. Paralelament, s'activa la mobilització de greixos dels dipòsits del teixit adipós, els quals arriben al fetge en forma d'àcids grassos lliures i

glicerol per tal de ser utilitzats: el primer, fent gluconeogènesi i el segon, oxidant-se per la beta-oxidació fins a acetil-CoA, el qual no és utilitzat per a entrar en el cicle de Krebs sinó que surt a la sang en forma de cossos cetònics que són aprofitats com a substrat energètic per altres teixits diferents del fetge. Tot això permet d'estalviar glucosa i mantenir en les rates una glucèmia no inferior al 30 % de la normal a les 120 hores de dejuni.

Aquestes relacions metabòliques en l'animal dejú, es troben profundament alterades en les condicions d'hipotiroïdisme i d'hipertiroïdisme, com ha estat demostrat després d'un dejuni de 48 hores (ARANDA i col., 1972).

Fins ara els estudis realitzats en animals sotmesos a diferents estats tiroïdals s'han portat a terme en condicions d'alimentació «ad libitum» o després d'un període llarg de dejuni. És possible que la diferent capacitat adaptativa al dejuni es manifesti en diversos períodes d'aquest dejuni en funció de la distinta situació tiroïdal de l'animal, de manera que un estudi fet en un temps únic no permeti determinar la vertadera capacitat adaptativa dels diferents grups experimentals.

Aquestes consideracions ens van portar a fer un estudi en diferents hores de dejuni: 0, 3, 6 i 24.

2. MATERIALS I MÈTODES

2.1. ANIMALS EXPERIMENTALS

Per tal d'aconseguir un control estricte de la situació tiroïdal dels animals, hem emprat rates tiroïdectomitzades i alimentades amb una dieta pobra en iode, de tal forma que l'única font d'hormones tiroïdals ha estat l'administració exògena de diferents quantitats de L-tiroxina (T_4) a aquests animals experimentals.

Hem establert 5 grups:

- (C) — controls intactes, sense tiroïdectomitzar
- (T+0) — rates tiroïdectomitzades (T) a les quals no se'ls injectà T_4
- (T+0.1) — rates T, injectades diàriament per via intraperitoneal, amb 0.1 μg de L- T_4 /100 g de pes corporal
- (T+1.8) — rates T, injectades amb 1.8 μg de L- T_4 /100 g de pes corporal i dia
- (T+25) — rates T, injectades amb 25 μg de L- T_4 /100 g de pes corporal i dia.

Vàrem triar la dosi de 0.1 µg, ja que és ben conegut que és suficient per a normalitzar un gran nombre dels paràmetres metabòlics estudiats, però és unes 20 vegades més petita que la necessària per a disminuir l'augmentada secreció de TSH per la hipòfisi, típica de l'hipotiroïdisme.

Com que els animals controls que hem utilitzat són intactes i els dels altres grups són tiroïdectomitzats, hem emprat com a segons controls animals tiroïdectomitzats i injectats diàriament amb 1.8 µg de L-T₄/100 g de pes corporal, dosi que vàrem seleccionar basant-nos en els resultats anteriors del nostre laboratori i que, com demostrarem, ha estat l'adequada per a mantenir els animals eutiroïdals.

2.2. VALORACIONS

Els animals foren sacrificats per decapitació amb guillotina i sense anestèsia. La sang fou recollida en un vas heparinitzat mentre a través d'una incisió al ventre es treia com més aviat millor, un tros de fetge per congelar-lo en nitrogen líquid.

De la sang s'agafà una part alíquota, de la qual es precipitaren les proteïnes (SOMOQYI, 1945) per a la posterior valoració de glucosa (HUGGET i NIXON, 1957) i cossos cetònics (BESSMAN i ANDERSON, 1957). La resta de la sang va ser centrifugada per obtenir-ne el plasma, del qual es valorà: P.B.I. (BENOTTI i BENOTTI, 1963), la insulina (HALES i RANDLE, 1963), els àcids grassos lliures (FALHOLT i col., 1973) i el glicerol (GARLAND i RANDLE, 1964), TSH (WILBER i UTIGER, 1967) i T₄ i T₃ (WEEKE i ORSKOV, 1975).

Del fetge congelat s'agafà un tros d'uns 50-90 mg, del qual es va fer un extracte de FOLCH (FOLCH i col., 1957), per a la posterior valoració de fosfolípids (FISKE i SUBBAROW, 1925) i d'àcids grassos (DUNCOMBE, 1963). Al precipitat procedent de l'extracció de lípids, vàrem determinar la concentració de proteïnes (LOWRY i col., 1951) i d'ADN (SCHMIDT i JANNHAUSER, 1945; FISKE i SUBBAROW, 1925). D'un altre tros del fetge congelat vàrem extreure i purificar el glicogen en etanol (GOOD i col., 1973), i es va hidrolitzar i valorar la concentració de glucosa (HUGGET i NIXON, 1957). De la resta del fetge congelat es va fer un extracte en àcid perclòric, per a la posterior valoració d'acetil-Coa (HERRERA i FREINKEL, 1967), de lactat (HORSORS, 1965) i de citrat i piruvat (MOELLERING i GRUMER, 1966).

Per tal de determinar, encara que de forma aproximada, la situació endocrina i metabòlica general dels animals estudiats, es van prendre, a més del pes corporal, el de la hipòfisi, el dels testicles, el dels ronyons, el dels suprarenals, el del fetge i el de la melsa.

3. RESULTATS

3.1. ESTAT TIROÏDAL DELS ANIMALS EXPERIMENTALS

La tiroïdectomia, després del final de la cria i el tractament durant 40 dies amb una dieta pobre en iode, col·loca la rata en una situació clarament hipotiroïdal, com ho demostren els baixos nivells de P.B.I. a la sang (fig. 1) i de T_3 i T_4 , així com els elevats de TSH (en un esforç de la hipòfisi per augmentar els baixos nivells d'hormones tiroïdals que arriben als teixits perifèrics) i de la relació T_3/T_4 (per obtenir una superior efectivitat hormonal amb una quantitat de iode disponible més petita (figura 2).

L'administració diària de 0.1 μg de $L-T_4/100$ g de pes corporal, triplica els nivells de P.B.I. de les rates tiroïdectomitzades, tot i que aquests nous valors són encara inferiors als de les rates controls (fig. 1). Les diferències en els nivells de P.B.I. respecte als animals controls desapareixen completament quan les rates tiroïdectomitzades són tractades amb 1.8 μg de $L-T_4$, encara que amb un lleuger desequilibri de la relació T_3/T_4 que comporta un augment dels nivells de TSH en plasma. Tant els nivells de P.B.I. com els de T_3 i T_4 de les rates tractades amb 25 μg de $L-T_4$ són més del doble dels nivells dels animals controls. Això concorda amb uns nivells quasi indetectables de TSH en plasma en aquests animals T+25 (figura 2).

3.2. PES CORPORAL

Abans de la tiroïdectomia no hi havia diferència en el pes corporal entre els grups d'animals. A partir del sisè dia de tractament, l'augment de pes dels animals T+0 és inferior al dels controls, i la diferència arriba a ser del 54,9 % en el moment del sacrifici ($p < 0.001$). La injecció diària amb 0.1 μg de $L-T_4$ és suficient per a restablir parcialment la capacitat de creixement dels animals tiroïdectomitzats. Els pesos corporals esdevenen iguals als dels controls únicament quan les rates són tractades amb la dosi de 1.8 μg de $L-T_4$. Les rates tiroïdectomitzades i tractades amb 25 μg de $L-T_4/100$ g de pes corporal i dia, encara que durant els primers 35 dies de tractament creixen igual que els animals controls, presenten des d'aquest moment una disminució relativa del guany de pes corporal. Això és degut probablement a l'estat netament catabòlic d'aquests animals T+25, i no a una disminució del seu creixement real ja que en el moment del sacrifici presentaren una mida corporal ($19,2 \pm 0,2$) igual a la dels controls ($19,7 \pm 0,3$).

FIG. 1.

P.B.I. EN PLASMA

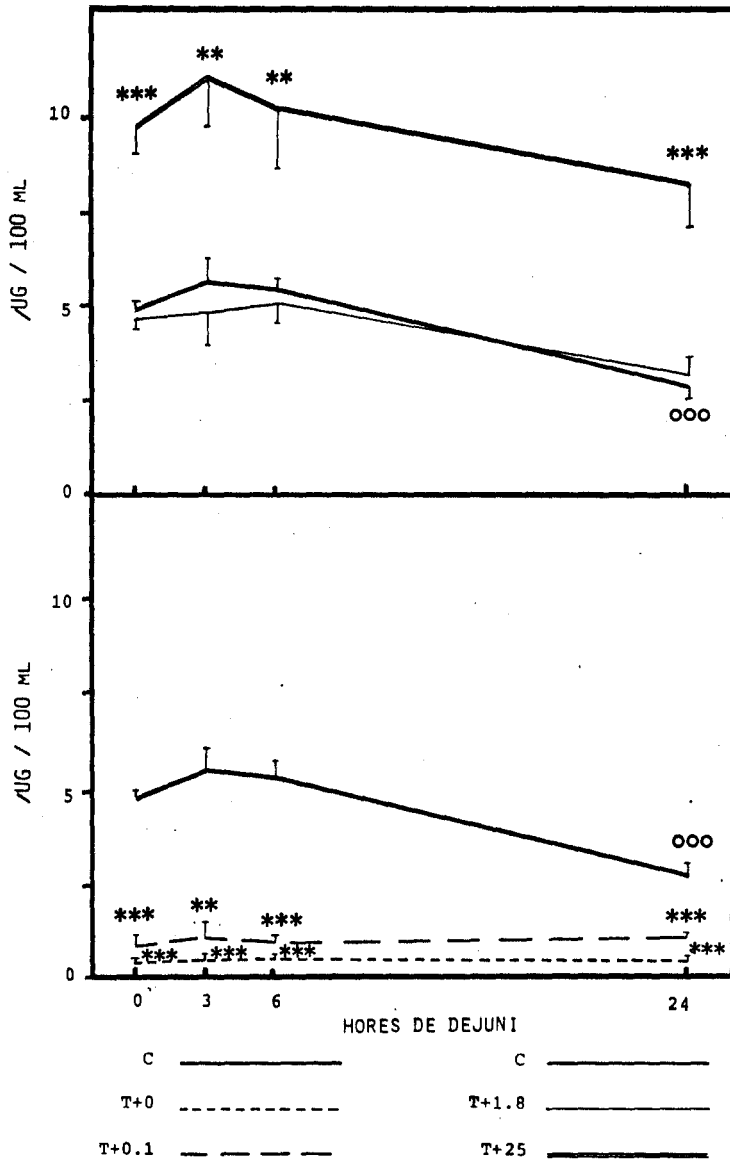
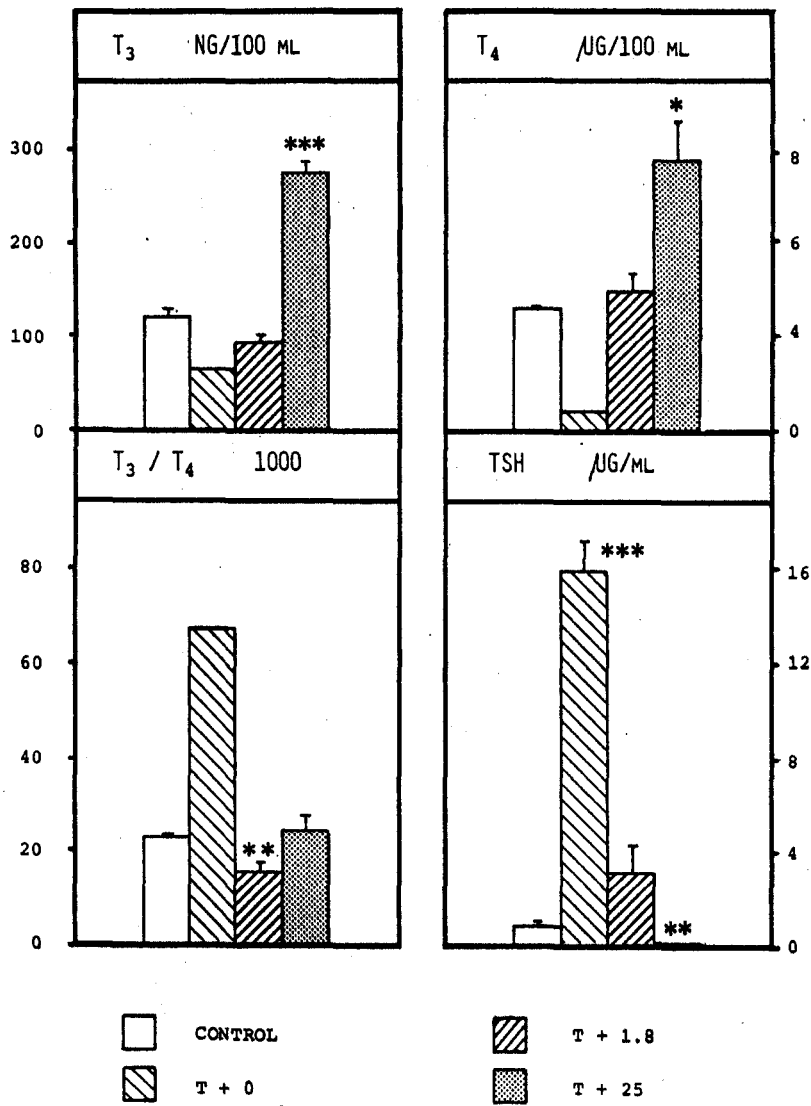


FIG. 2.

T₃, T₄, T₃/T₄ I TSH EN PLASMA



3.3. COMPOSICIÓ DEL FETGE

El contingut de *fòsfor d'ADN* va ser mesurat per tal de disposar d'un índex de la cellularitat d'aquest òrgan. Aquest paràmetre expressat pel fetge total, és significativament més petit en les rates T+0 que en els controls. A les T+0.1, el contingut de fòsfor d'ADN s'acosta més als valors de les C, tot i que encara continuen sent significativament inferiors. Als grups T+1.8 i T+25, la concentració d'ADN és igual a la dels controls i suggereixen una cellularitat del fetge d'aquests animals molt similar. El contingut de fòsfor d'ADN de tot el fetge no canvia amb el dejuni a cap dels grups estudiats, la qual cosa està d'acord amb dades d'altres autors (HERRERA i FREINKEL, 1968; HERRERA i col., 1969) i suggereix que amb el dejuni no hi ha cap variació en el nombre de cèl·lules.

El contingut de *proteïnes* és significativament reduït a les rates T+0 respecte al de les C, diferència que es conserva durant tots els períodes de dejuni estudiats. Als animals T+0.1 les diferències respecte als controls són més petites, mentre que als T+1.8 i als T+25 desapareixen completament. El dejuni no produeix una disminució significativa del contingut total de proteïnes del fetge, a cap dels grups estudiats, excepte als T+0, que a les 24 hores de dejuni presenten uns nivells significativament inferiors als dels animals alimentats.

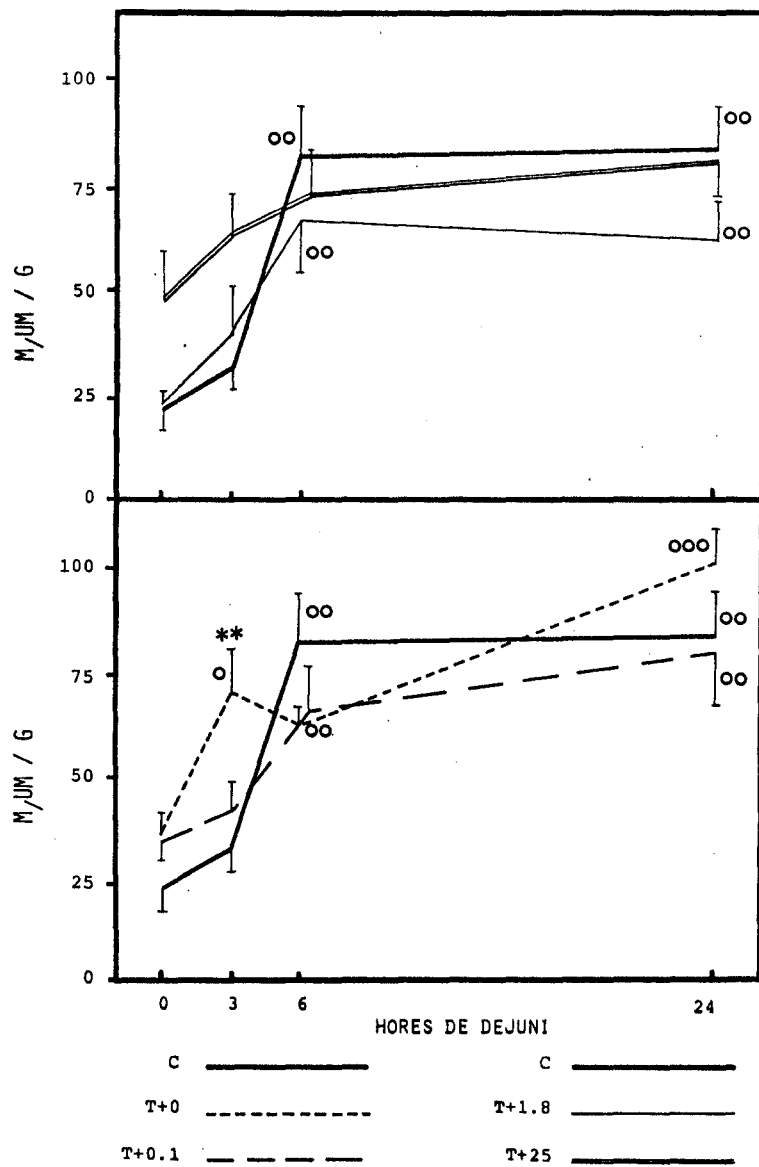
El contingut de *fòsfor de fosfolípids* del fetge total és més petit a les rates T+0 i T+0.1 que als controls i que als animals T+1.8 i T+25, grups que presenten uns valors molt similars als dels C. Novament, el contingut total de fosfolípids del fetge no varia amb el dejuni als grups C, T+1.8 i T+25, mentre que als T+0.1 aquest paràmetre disminueix a les 24 hores, i als T+0 ho fa ja a les 6 hores de dejuni.

La concentració d'*àcids grassos* a tot el fetge és més petita a les rates T+0 i T+0.1, mentre que és quasi igual a la dels controls a les rates T+1.8 i T+25. Tres hores de dejuni produeixen una intensa disminució de la concentració d'àcids grassos al fetge de les rates T+0. Aquests valors es recuperen a les 6 hores, i a les 24 hores són més elevats que els dels controls. Com hem dit, aquest paràmetre també és més petit als animals T+0.1 que als controls, però no canvia amb el dejuni, igualment que als T+1.8 i T+25.

El percentatge de *glucogen* del fetge (fig. 6), és molt semblant a les rates T+0, T+0.1, T+1.8 i controls en condicions d'alimentació, però és significativament més petit a les T+25. Tres hores de dejuni produeixen una disminució del contingut de glucogen del fetge, en tots els grups experimentals; l'efecte és màxim a les rates T+0 i mínim a les T+25. Un dejuni més llarg produeix una disminució progressiva d'aquest paràmetre i posa de manifest un clar dèficit de reserves a les rates T+25.

FIG. 3.

AcCoA / G DE FETGE



34. METABÒLITS REGULADORS AL FETGE

Com hom ha observat altres vegades (ARANDA i col., 1972), la concentració hepàtica d'acetil-CoA no varia en funció de l'estat tiroïdal dels animals experimentals, en condicions d'alimentació «ad libitum» (fig. 3). Un dejuni de 3 hores és suficient per produir un augment d'aquest paràmetre a les rates T+0, mentre que als altres grups experimentals no varia. A tots els grups estudiats, la concentració hepàtica d'acetil-CoA és màxima entre les 6 hores de dejuni i les 24, i els valors no són significativament diferents entre els grups.

La concentració de citrat no difereix significativament entre els grups estudiats quan els animals són alimentats. Un dejuni de 3 hores no fa variar aquestes relacions, però a les 6 hores es presenta un augment als grups C, T+1.8 i T+25 però no als T+0 i T+0.1. A les 24 hores de dejuni, els nivells de citrat al fetge dels animals C, T+1.8 i T+25 tendeixen a disminuir respecte als de les 6 hores, mentre als animals T+0 i T+0.1 augmenten lleugerament, desapareixen les diferències observades a les 6 hores. En tots els temps de dejuni estudiats, les rates T+25 mantenen unes concentracions hepàtiques de citrat, superiors a les dels controls, i aquesta diferència és significativa a les 24 hores, com ja ha estat demostrat que ho és a les 48 hores (ARANDA i col., 1972).

35. METABÒLITS CIRCULANTS

Els nivells de glucosa plasmàtica (fig. 4) no varien entre els grups quan els animals són alimentats. Als animals T+0, 3 hores de dejuni produeixen un descens en aquests valors i fan que les diferències respecte als controls siguin significatives. Aquest dràstic descens és corregit ja a les 6 hores. Als altres grups, el dejuni produeix un descens progressiu, molt semblant a tots ells.

Els nivells plasmàtics de glicerol (fig. 5) no són diferents entre els grups quan els animals són alimentats. A les 3 hores de dejuni, la concentració de glicerol augmenta en els animals T+0 (p. versus C < 0.01) mentre que als altres grups no ho fa fins a les 6 hores.

La concentració plasmàtica d'àcids grassos lliures és molt semblant als diferents grups quan són alimentats. Amb el dejuni, aquest paràmetre augmenta progressivament, amb valors significatius a les 6 hores, excepte als animals T+0, als quals només són significatius a les 24 hores. L'augment és màxim a les rates T+25 a les 6 hores de dejuni.

La concentració de cossos cetònics no varia entre els grups quan els animals són alimentats, i 3 hores de dejuni no produeixen cap canvi en cap dels grups. L'únic grup que presenta un augment significatiu a les

FIG. 4.

GLUCOSA A LA SANG

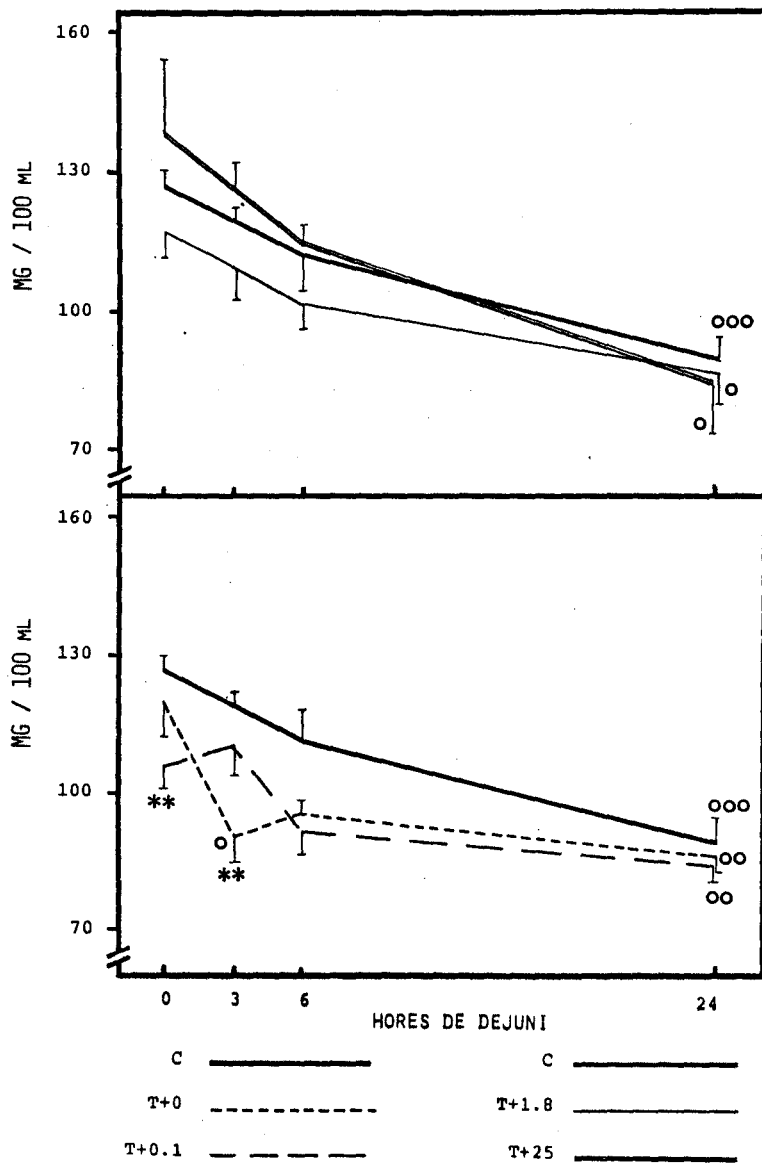


FIG. 5.

GLICEROL EN EL PLASMA

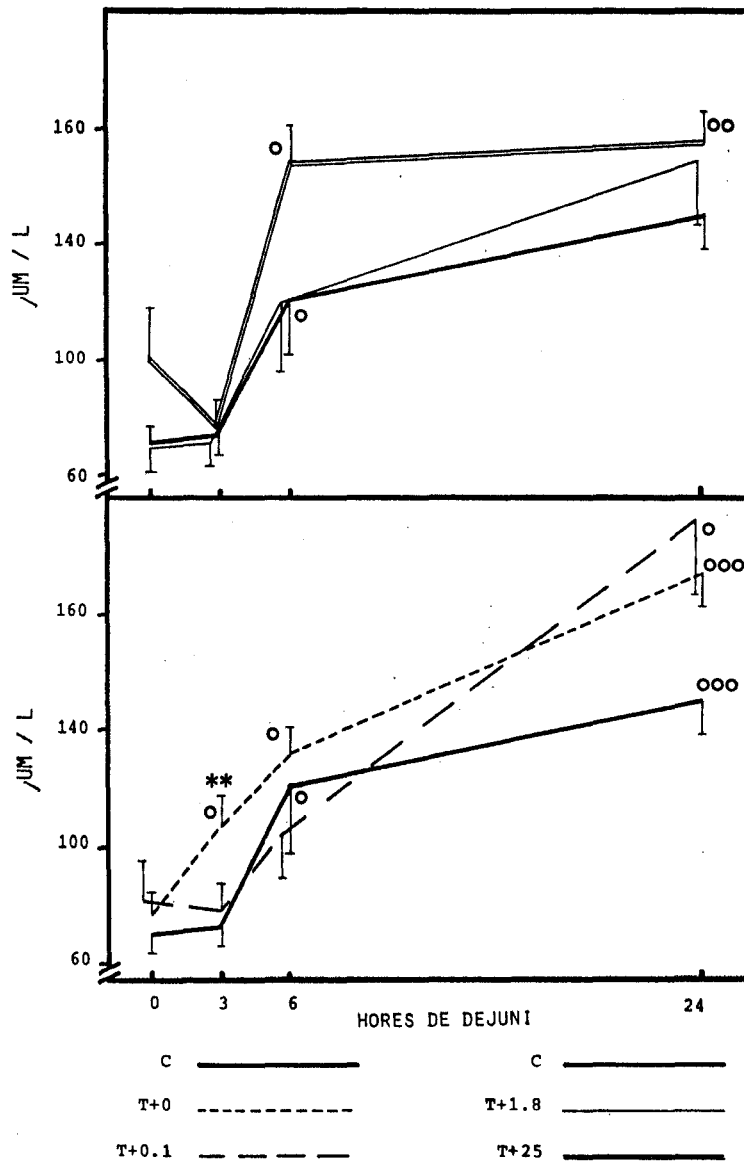
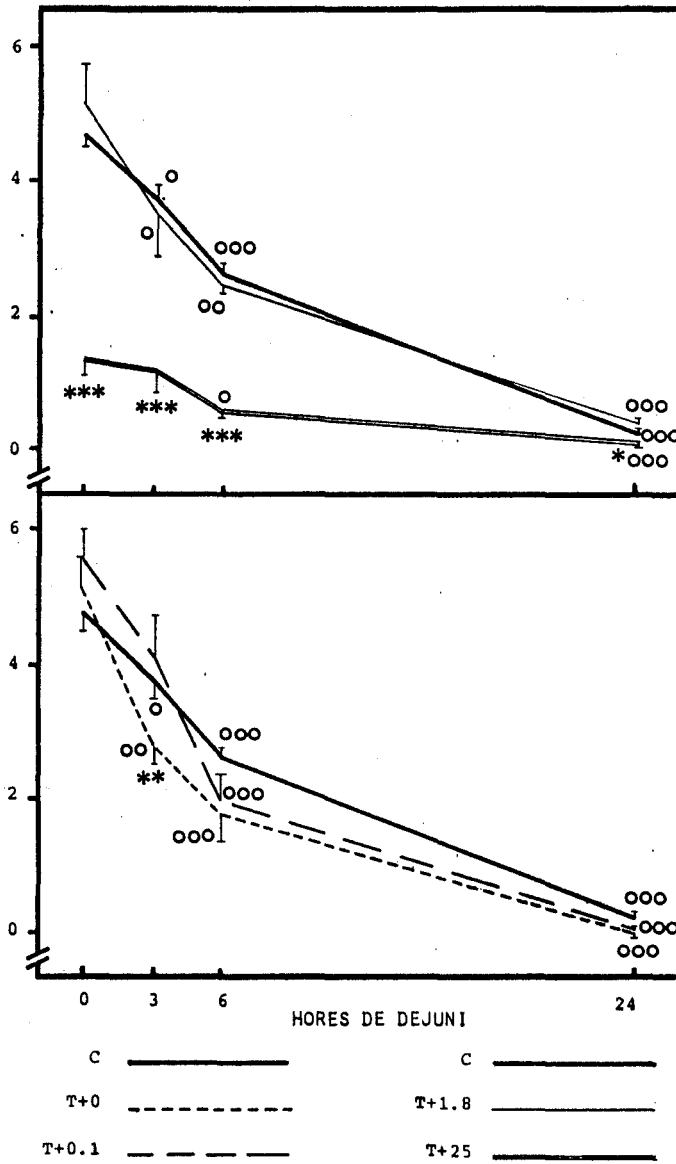


FIG. 6.

GLUCOGEN AL FETGE



6 hores de dejuni és el T+0, mentre que a les 24 hores l'augment significatiu es produeix a tots els grups. L'increment de la concentració plasmàtica d'àcids grassos lliures en presència d'uns nivells inalterats de cossos cetònics als animals controls, concorda amb els resultats descrits per McGARRY i col. (1973) a les rates normals.

4. DISCUSSIÓ

4.1. ANIMALS HIPOTIROÏDALS ESTRICTES

El menor pes del fetge dels animals T+0 alimentats, respecte als controls, és acompanyat d'un menor contingut hepàtic de fòsfor d'ADN, de fòsfor de fosfolípids, de proteïnes, d'àcids grassos totals i de glicogen, la qual cosa suggereix que la mida més petita del fetge d'aquestes rates és deguda més aviat a una disminució del nombre de cèl·lules que no pas a canvis en la composició del teixit hepàtic. El dejuni sembla que no afecta la cellularitat d'aquest òrgan (el contingut hepàtic d'ADN no varia amb el dejuni la qual cosa concorda amb dades d'altres autors (HERRERA i FREINKEL, 1968; HERRERA i col., 1969; ARANDA i col., 1972), encara que produeix importants canvis en la seva composició: una disminució important dels nivells de glicogen, proteïnes i fosfolípids. En aquest estudi hem demostrat que els canvis es produeixen en períodes de dejuni més curts a les rates hipotiroïdals que a les eutiroidals. El contingut hepàtic d'àcids grassos totals cau dramàticament a les 3 hores de dejuni als animals T+0. Com que aquest canvi no va associat amb una disminució similar del contingut hepàtic de fosfolípids, podem concloure que aquella reducció és un índex d'una disminució de lípids neutres. En aquest període de dejuni, els nivells d'acetil-CoA i de citrat es troben augmentats en aquestes rates T+0, mentre que la concentració plasmàtica de cossos cetònics no ha variat. Totes aquestes dades permeten de suggerir que, a diferència del que succeeix als controls, 3 hores de dejuni són un estímul suficient per a les rates hipotiroïdals perquè activin la beta-oxidació dels àcids grassos al fetge. Aquest procés és mantingut més per àcids grassos intrahepàtics que no pas per lípids procedents de les reserves de greixos extrahepàtics, ja que en aquest període de dejuni, la concentració plasmàtica d'àcids grassos lliures no ha variat encara en aquests animals. Nosaltres hem vist també que els nivells plasmàtics d'insulina disminueixen més ràpidament a les rates T+0 que a les rates control. La ràpida disminució dels nivells de glucosa a la sang i dels de glicogen al fetge pot ser un dels factors responsables de la ràpida utilització de greixos als animals hipotiroïdals en dejuni, ja que ha estat suggerit per diversos investigadors, que una disminució de la disponibilitat d'hi-

drats de carboni al fetge és un factor important que contribueix a activar el catabolisme hepàtic de lípids en condicions de deficiència d'insulina (MAYES i FELTS, 1967; MCGARRY i FOSTER, 1971; TOPPING i MAYES, 1972; WIELAND, 1968; WIELAND i MATSCHINSKI, 1962; KREBS, 1966; WOODSIDE i HEIMBERG, 1976).

Tot i la falta d'augment dels nivells d'àcids grassos lliures a les 3 hores de dejuni als animals T+0, la concentració de glicerol en plasma és augmentada en aquestes condicions respecte als controls. És possible que la considerable habilitat del teixit adipós d'aquestes rates per a reesterificar els àcids grassos lliures (FISHER i BALL, 1967; GOODMAN i BRAY, 1966; BRAY i GOODMAN, 1968; MONTOYA i HERRERA, 1974; SEIBEL i col., 1976) impedeixi que la concentració d'aquests àcids grassos lliures augmenti, tot i que la lipòlisi estigui augmentada. També és possible que el glicerol no sigui utilitzat per a fer gluconeogènesi a la mateixa velocitat que ho és als animals controls, la qual cosa explicaria l'elevat nivell d'aquest metabòlit al plasma dels animals T+0.

Resultats no presentats aquí, sobre velocitat de gluconeogènesi, semblen confirmar aquesta hipòtesi.

La ràpida disminució de la disponibilitat d'hidrats de carboni dels animals hipotiroïdals, segurament és deguda més a una clara dificultat per augmentar la síntesi de glucosa que no a una major utilització d'aquesta, ja que sembla clar que el consum de glucosa es troba disminuït en aquesta condició d'hipotiroïdisme (SCOW i CORNFELD, 1954; HALMI i col., 1959; ELRICK i col., 1961; LAMBERG, 1965; ANDREANI i col., 1968 i 1970; EDWARDS i col., 1971; KATSILAMBROS i col., 1972; RENAULD i col., 1974; SEINO i col., 1975).

Les diferències entre aquests animals hipotiroïdals i els controls referents a les concentracions de metabòlits circulants i les hepàtiques d'acetil-CoA, citrat, glicogen i àcids grassos totals que hem esmentat, desapareixen a les 24 hores de dejuni, gràcies a una major mobilització de les reserves lipídiques d'aquestes rates hipertiroïdals, com ho suggereix la clara disminució del contingut de fosfolípids del fetge i de proteïnes amb el dejuni.

4.2. TRACTAMENT AMB PETITES DOSIS DE T₄

L'administració diària de 0.1 µg de tiroxina a rates tiroïdectomitzades les posa en un estat hipotiroïdal, com ho indiquen els baixos nivells de P.B.I. plasmàtics. Tot i això, aquestes petites dosis de T₄ són suficients per a normalitzar la majoria de paràmetres metabòlics que trobàvem alterats a les rates T+0, així com per a normalitzar parcialment el seu creixement. Això, a causa de les fortes dificultats que es presenten per a

observar els efectes «in vitro» de les hormones tiroïdals sobre diferents paràmetres metabòlics, ens fa reconèixer que una proporció molt important dels canvis metabòlics trobats a l'hipotiroïdisme, no són deguts directament a la falta d'hormones tiroïdals, sinó a altres alteracions endocrines secundàries d'aquesta falta d'hormones tiroïdals. L'adaptació metabòlica al dejuni i el creixement dels animals es normalitzen completament si s'administren a rates tiroïdectomitzades, 1.8 µg de L-T₄/100 g de pes corporal i dia. Aquest tractament és suficient per a mantenir una concentració plasmàtica de P.B.I. normal, tot i que hi ha una lleugera descompensació de la relació T₃/T₄. Aquests resultats suggereixen que aquests tipus d'animals constitueixen uns segons controls ideals en estudis metabòlics amb rates tiroïdectomitzades.

4.3. ANIMALS HIPERTIROÏDALS

Les rates tiroïdectomitzades i tractades amb 25 µg de T₄/100 g de pes corporal i dia, presenten una situació clarament hipertiroïdal (com ho demostren els elevats nivells plasmàtics de P.B.I., T₃ i T₄, i els nivells disminuïts de TSH) i intensament catabòlica, la qual vé reflectida pel seu menor pes corporal respecte d'una mida corporal igual a la dels controls. Aquesta situació catabòlica és més pronunciada als teixits extrahepàtics, mentre que el pes del fetge és augmentat respecte al dels controls, sobretot si s'expressa per 100 g de pes corporal. Aquests canvis són localitzats principalment a les reserves perifèriques de greixos, els quals en aquests animals són pràcticament inexistent. Així, tot i la ben coneguda hiperactivitat metabòlica del teixit adipós en l'hipertiroïdisme (FISHER i BALL, 1967; ZEDERMAN i col., 1972; NIKKILA i KEKKI, 1972; MONTOYA i HERRERA, 1974), les concentracions plasmàtiques d'àcids grassos lliures, de cossos cetònics i de glicerol no són diferents de les de les controls, probablement com a conseqüència de la menor quantitat de substractes mobilitzables d'aquests animals hipertiroïdals.

Encara que es pugui esperar una ràpida resposta al dejuni en aquests animals, a causa del seu equilibri clarament catabòlic, els canvis que hem trobat en alguns paràmetres succeeixen fins i tot més a poc a poc que als controls intactes, la qual cosa pot ser deguda a aquesta escassetat de reserves energètiques que hem descrit. Així, i en contra del que passa als controls i del que ha estat descrit en altres condicions d'hipertiroïdisme (HERRERA i FREINKEL, 1968), 6 hores de dejuni no són suficients per a produir un increment significatiu de la concentració hepàtica d'acetil-CoA en els animals T+25. Després de 24 hores de dejuni, les concentracions hepàtiques de citrat i plasmàtica de cossos cetònics són majors que les dels controls, tot i que la d'acetil-CoA és normal. Aquesta situació permet

de suggerir que l'oxidació hepàtica de lípids augmenta enormement amb el dejuni en aquests animals, i que les reserves hepàtiques de glicogen són completament exhaurides. Com ha estat descrit en altres ocasions, aquesta dramàtica situació dels animals T+25 es manté fins i tot a les 48 hores de dejuni (ARANDA i col., 1972), i produeix una minva generalitzada de reserves metabòliques i, per tant, una resistència al dejuni molt disminuïda, que concorda amb l'alt percentatge de morts ocorreguda en aquest grup d'animals, durant el dejuni.

BIBLIOGRAFIA

- ANDREANI, D., MENZINGER, G., FALLUCA, F., ALIBERTI, A. i TAMBURRANE, G. — «Diabetologia», 4: 375 (1968).
- ANDREANI, D., MENZINGER, G., FALLUCA, F., ALIBERTI, A., TAMBURRANE, G. i CASSANO, C. — «Diabetologia», 6: 1 (1970).
- ARANDA A., MONTOYA, E. i HERRERA, E. — «Biochem. J.», 128: 597 (1972).
- BENOTTI, J. i BENOTTI, N. — «Clin. Chem.», 94: 408 (1963).
- BESSMAN, S. P. i ANDERSON, M. — «Fed. Proc.», 16: 154 (1957).
- BRAY, G. A. i GOODMAN, H. M.: «J. Lipid Res.», 9: 714 (1968).
- DUNCOMBE, W. G. — «Biochem. J.», 88: 7 (1963).
- ELRICK, C. J., HLAD, H., ARAI, Y. — «J. Clin. Endocr.», 21, 387 (1961).
- EDWARDS, A. V., NATHANIELSZ, P. W. i VAUGHAN, N. J. A.: «J. Endocr.», 51, 511 (1971).
- FALHOLT, K., LUND, B. i FALHOLT, W. — «Clin. Chim. Acta», 46: 105 (1975).
- FISHER, J. H. i BALL, E. G. — «Biochemistry», 6: 637 (1967).
- FISKE, C. H. i SUBBAROW, Y. — «J. Biol. Chem.», 66: 375 (1925).
- FOLCH, J., LEES, M. i SLOANE, G. H. — «J. Biol. Chem.», 266: 497 (1957).
- FRIEDMAN, B., GOODMAN, E. H. i WEINHOUSE, S. — «J. Biol. Chem.», 242 (16): 3620 (1967).
- GARLAND, P. B. i RANDLE, P. J. — «Biochem. J.», 91: 6C (1964).
- GOOD, C. A., KRAMER, H. i SOMOGYI, M. — «J. Biol. Chem.», 100: 485 (1933).
- GOODMAN, H. M. i BRAY, G. A. — «Am. J. Physiol.», 210: 1053 (1966).
- GOODNER, C. J. i THOMPSON, D. J.: «Pediat. Res.», 1: 443 (1967).
- HALES, C. N. i RANDLE, P. J. — «Biochem. J.», 88: 137 (1963).
- HALMI, N. S., ALBERT, H., DOUGHMAN, D. J., GRANNER, D. K. i SPIRTOS, B. N. — «Endocrinol.», 64 (4): 618 (1959).
- HERRERA E. i FREINKEL, N. — «J. Lipid Res.», 8: 515 (1967).
- HERRERA, E. i FREINKEL, N. — «Biochim. Biophys. Acta», 170: 244 (1968).
- HERRERA, E., KNOPP, R. H. i FREINKEL, N. — «J. Clin. Invest.», 48 (12): 2260 (1969).
- HÖRST, H. H. — *A Methods of Enzymatic Analysis*, H. U. Bergmeyer, ed., p. 266 (1965).
- HUGGET, A. St. G. i NIXON, D. A. — «Lancet», ii, 368 (1957).
- JANNEY, N. W. i ISAACSON, V. I. — «Arch. Intern. Med.», 22: 160 (1918).
- KATSILAMBROS, N., ZIEGLER, R., SCHATZ, H., HINZ, M., MATER, V. i PFEIFER, E. F. — «Horm. Metab. Res.», 4: 377 (1972).
- KREBS, H. A. — «Adv. Enzyme Reg.», 4: 353 (1966).
- LAMBERG, B. A. — «Acta Med. Scand.», 178: 351 (1965).
- LEE, Y. P. i LARDY, H. A. — «J. Biol. Chem.», 240: 1427 (1965).
- LOWRY, O. H., ROSENBRUGH, N. J., FARR, A. L. i RANDALL, R. J. — «J. Biol. Chem.», 193: 265 (1951).
- MAYES, P. A. i FELTS, J. M. — «Nature», 215: 716 (1967).
- MCGARRY, J. D. i FOSTER, D. W. — «Jour. Biol. Chem.», 246: 6247 (1971).
- MENAHAN, L. A. i WIELAND, O. — «Eur. J. Biochem.», 10: 188 (1969).
- MOELLERING, H. i GRUBER, W.: «Analyt. Biochem.», 17: 369 (1966).
- MONTOYA, E. i HERRERA, E. — «Hormone Res.», 5: 29 (1974).

- NIKKILA, E. A. i KEKKI, M. — «J. Clin. Invest.», 51 (8): 2193 (1972).
- RAJWADE, M. S., KATYARE, S. S., FATTERPAKER, P. i SCREENIVASAN, A. — «Biochem. J.», 152: 379 (1975).
- RENAULD, A., SVERDLIK, R. C., ANDRADE, L. L. i RODRÍGUEZ, R. R. — «Horm. Metab. Res.», 4: 373 (1972).
- RENAULD, A., SVERDLIK, R. C. i ANDRADE, L. L. — «Horm. Metab. Res.», 6: 84 (1974).
- SCOW, R. O. — «Endocrinol.», 49: 522 (1951).
- SCOW, R. O. i CORNFELD, J. — «Am. J. Physiol.», 179: 39 (1954).
- SCHMIDT, G. i TANNHAUSER, S. J. — «J. Biol. Chem.», 161: 83 (1945).
- SIBEL, M. J., LLOBERA, M. i HERRERA, E. — Enviat a publicar a «Biochem. J.» (1976).
- SEINO, Y., TAMINATO, T., KURAHACHI, H., IKEDA, M., GOTO, Y. i IMURA, H. — «Acta Diab. Lat.», XII, 2: 89 (1975).
- SOMOGYI, S. — «J. Biol. Chem.», 160: 69 (1945).
- TOPPING, D. L. i MAYES, P. A. — «Biochem. J.», 126: 295 (1972).
- WILKE, J. i ORSKOV, H. — «Scand. J. Clin. Lab. Invest.», 35: 237 (1975).
- WIELAND, O. i MATSCHINSKY, F. — «Life Sci.», 1: 49 (1962).
- WIELAND, O. — «Metab. Disorders», 3.1: (1968).
- WILBER, J. F. i UTIGER, R. D. — «Endocrinol.», 81: 145 (1967).
- WOODSIDE, W. F. i HEIMBERG, M. — «J. Biol. Chem.», 251 (1): 13 (1976).
- ZIFERMAN, R., DIAMANT, S. i SHAFRIR, E. — «Israel J. Med. Sci.», 8 (6): 862 (1972).