

## **Interacción entre hormonas tiroideas y factores de crecimiento IGFs<sup>1</sup>**

A.M. PASCUAL-LEONE

*Instituto de Bioquímica (C. mixto CSIC-UCM).- Facultad de Farmacia.- Universidad Complutense.- Madrid*

### RESUMEN

Las hormonas tiroideas y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) son factores esenciales regulando el crecimiento en etapas inmaduras. Ambos factores endocrinos están implicados en regulaciones metabólicas y disminuye su secreción en estados de subnutrición. El estudio de su interacción es un problema complejo que aporta datos interesantes a la Biología del Desarrollo por una parte y a la Endocrinología Molecular actual por otra. La Endocrinología Molecular tiene un gran desconocimiento acerca de las interrelaciones entre hormonas clásicas y factores de crecimiento y su conocimiento es particularmente interesante en momentos de gran proliferación celular como es el desarrollo.

Este trabajo muestra como se regulan las secreciones de IGFs en un modelo de hipotiroidismo, tiroidectomía, y en otro de diabetes, tratamiento con estreptozotocina, cuando se dan dosis externas de tiroxina T<sub>4</sub> en periodos neonatal y adulto. Se analizan los valores circulantes de IGF-I y II en ambas poblaciones neonatales de rata y de IGF-I en las dos poblaciones adultas, así como la expresión del m-RNA hepático. Se concluye que paralelamente a la acción mediadora de la insulina en etapa neonatal, y de la GH en etapa adulta; los efectos de la tiroxina sobre la secreción de IGFs parecen ejercerse a través de una

---

<sup>1</sup>Conferencia impartida en la Real Academia de Farmacia el 3 de Junio de 1999

acción directa de las hormonas tiroideas modulando la actividad desyodásica en hígado y por consiguiente los niveles de T<sub>3</sub> hepáticos y plasmáticos.

**Palabras clave:** Hormonas tiroideas.- Factores de crecimiento.- insulina.- Metabolismo.

## SUMMARY

### **Interrelationships between thyroid hormones and (IGFs)**

Thyroid hormones and insulin-like growth factors (IGFs) play a key role in growth regulation during immature stages of life. Both endocrine factors are involved in the regulation of metabolism and their secretion is decreased in a situation of undernutrition.

Although the interaction between thyroid hormones and IGFs represents a complex question, its study has produced interesting data to Biology of Development and the current Molecular Endocrinology. The interrelationship between classic hormones and growth factors, especially during periods of enhanced cell proliferation such as perinatal development, remains largely unknown.

The present work shows the IGFs regulation when thyroxine (T<sub>4</sub>) is administered to neonatal and adult rats submitted to two experimental models: a) hypothyroidism induced by thyroidectomy, and b) diabetes induced by streptozotocin administration. Serum levels of IGF-I and -II in neonatal rats and IGF-I in adults as well as their liver mRNA expression were determined. It is concluded that, in addition to the mediating effect of insulin in neonatal rats and of GH in adults, thyroid hormones seem to have a direct effect on IGFs secretion by regulating liver 5'-deiodinase and, consequently, inducing changes in liver synthesis and plasma levels of T<sub>3</sub>.

**Key words:** Thyroid hormones.- Growth factors.- Insulin.

## 1. INTRODUCCION

El estudio de la interacción entre hormonas tiroideas y factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) tiene una gran importancia como aporte de conocimiento en dos vertientes de investigación biomédica muy interesantes como son la Biología del Desarrollo y la Endocrinología Molecular actual. Vamos a dividir la exposición en las partes reseñadas en tabla 1.

**TABLA 1**

---

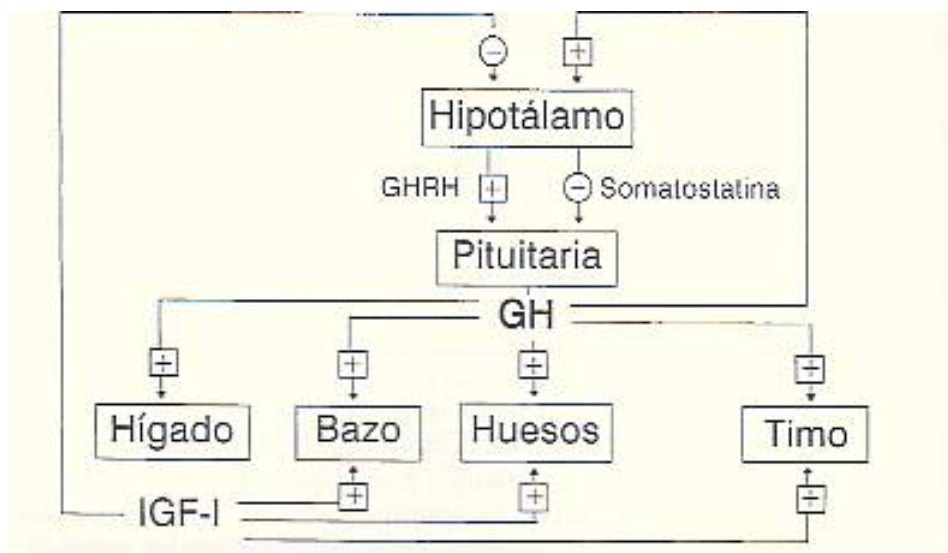
* Importancia del estudio de h. tiroideas/IGFs en Biología del Desarrollo y en Endocrinología Molecular
* Resultados del efecto de la tiroidectomía y posterior rehabilitación con T <sub>4</sub> sobre la secreción de IGF-I
* Resultados de la secreción de IGF-I en ratas diabéticas tratadas con T <sub>4</sub>
* Implicación de los niveles de T <sub>3</sub> y de la actividad 5'D-I en hígado sobre la secreción de IGF-I en las anteriores poblaciones

---

### 1.1. Factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs)

Los factores de crecimiento similares a la insulina son polipéptidos con estructura parecida a la proinsulina están constituidos por el IGF-I e IGF-II, y las diferencias estructurales entre ellos están señaladas por los cambios de determinados aminoácidos entre uno y otro (1). Tienen acciones proliferativas y de diferenciación celular en múltiples tejidos: bazo, sistema esquelético, médula de los huesos, y timo (Fig. 1), es decir están implicados en la linfopoyesis (2), miogénesis (3) y además tienen acciones proliferativas celulares en la mama, en las gónadas, testículos y ovarios, y trabajos últimos señalan que parecen regular la apoptosis celular, (muerte celular programada). Así pues son factores endocrinos esenciales como reguladores del desarrollo (4,5). El estudio de su secreción hay que considerarlo dentro del axis constituido por hormona de crecimiento/factores de crecimiento similares a insulina (GH/IGFs). Es decir su secreción es estimulada en hígado por la hormona de crecimiento (GH) que a su vez es secretada en la hipófisis estimulada e inhibida por hormonas hipotalámicas (6). Además también la GH estimula en hígado la secreción de las proteínas ligadoras (IGFBPs) con las cuales, a diferencia de la insulina, viajan en plasma. Estas proteínas regulan su disponibilidad, es decir el acceso de los péptidos a través de la pared celular al interior de la célula.

Figura 1 Esquema de la secreción de IGF-I estimulada por la hormona de crecimiento (GH) en hígado, bazo, huesos y timo.



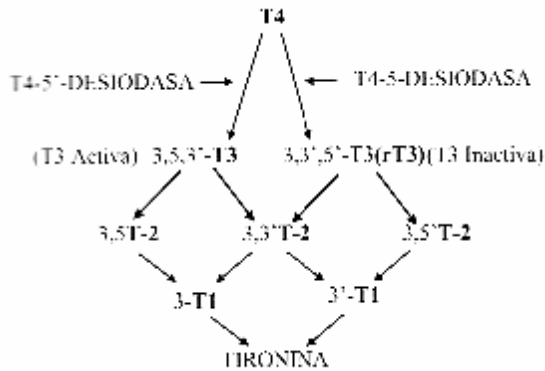
El IGF-II está reputado la hormona de crecimiento en el feto. Ratones transgénicos que no expresan IGF-II mueren en etapa fetal, sin embargo la hormona de crecimiento que circula en altos niveles en periodo fetal no es una hormona de crecimiento para el feto. Se cree que es una hormona metabólica de la cual no se conocen bien sus acciones. Desde hace mucho tiempo se sabe que decapitando fetos "in utero" se elimina la hormona de crecimiento y los fetos crecen de igual forma.

Por todo ello el interés de los IGFs como reguladores del crecimiento está actualmente absolutamente establecido. Los IGFs son absolutamente dependientes en su secreción del estado nutricional (6,7). Disminuyen en estados de subnutrición y aumentan sus valores circulantes en circunstancias en las cuales se normaliza la ingesta (8-11). Además la secreción de IGFs presenta características diferentes según se considere el estado inmaduro o el adulto, de tal forma que el IGF-I es el IGF característico del estado adulto siendo el IGF-II el abundante en periodo fetal. Todas estas razones hacen que el estudio de la secreción de IGFs sea enormemente interesante para la Biología del Desarrollo.

## 1.2. Hormonas Tiroideas

La importancia de las hormonas tiroideas en la Biología del Desarrollo es de sobra conocida sobre todo en lo concerniente al Sistema Nervioso Central. Sin embargo hay que recordar que las hormonas tiroideas están implicadas también en diversos aspectos del metabolismo ya que provocan estados catabólicos y oxidativos propiciando la aparición de enzimas claves del metabolismo y modificando la secreción de hormonas como la insulina o las catecolaminas (12). Es importante recordar que la tiroxina, la hormona clásica secretada por la glándula tiroidea es una pro-hormona de la cual por desiodación se produce la triiodotironina ( $T_3$ ) (Fig.2).

Figura 2 Esquema del proceso de desyodación de la tiroxina ( $T_4$ ) a triiodotironina activa ( $T_3$ ) y a  $T_3$  inactiva ( $rT_3$ ), así como la degradación de  $T_3$  a tironinas ( $T_2$  y  $T_1$ ).



## 2. RELEVANCIA DEL ESTUDIO EN BIOLOGIA DEL DESARROLLO

Así pues, por la importancia de ambas hormonas como reguladoras del crecimiento el estudio de su interacción es muy interesante en Biología del Desarrollo y la complejidad del tema se comprende "a priori" porque ambos factores endocrinos tienen implicaciones metabólicas (Tabla 2).

TABLA 2

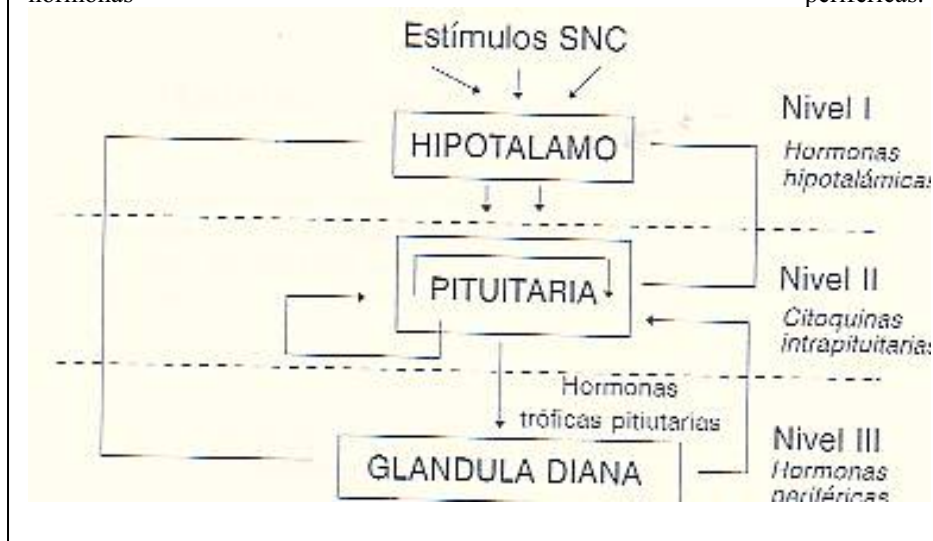
**Relevancia de la interacción de H. Tiroideas e IGFs en  
Biología del Desarrollo y su complejidad**

- \* Ambos factores endocrinos son esenciales como reguladores del crecimiento
- \* Secreción de IGFs dependiente del estado nutricional y hormonas tiroideas regulan todos los aspectos del metabolismo

### 3. IMPORTANCIA DE ESTE ESTUDIO EN LA ENDOCRINOLOGIA MOLECULAR ACTUAL

El sistema nervioso, el endocrino y el inmune son los tres sistemas que coordinan órganos y tejidos en los mamíferos. Para conseguir la homeostasis necesaria en estados de salud se necesita que los tres sistemas estén integrados. La integración entre sistema nervioso y

Figura 3.- Niveles de control de la secreción de hormonas hipofisarias en la glándula pituitaria. Nivel I: estímulo de hormonas hipotalámicas. Nivel II: citoquinas intrapituitarias. Nivel III: retroalimentación negativa de las distintas hormonas periféricas.



endocrino es evidente desde que se sabe que las hormonas hipotalámicas estimulan en la pituitaria las hormonas hipofisiarias. Pero durante muchos años no se ha sabido nada con respecto a la integración entre sistema endocrino y sistema inmune. Sin embargo, en 1930 Smith (13) vió que cuando se hipofisectomizaba un animal se producía una ablación del timo. No obstante no se conocían los mecanismos por los cuales se integraban el sistema endocrino y el inmune. Actualmente se sabe que las secreciones de la pituitaria se regulan a tres niveles (Fig.3). En un primer nivel están las hormonas hipotalámicas que estimulan las secreciones pituitarias y en un tercer nivel están las hormonas periféricas modulando la secreción por retroalimentación negativa, todo lo cual se conoce desde hace años. Pero actualmente se sabe que existe un segundo nivel de modulación por las citoquinas intrapituitarias entre las cuales está la IGF-I.

Las citoquinas son péptidos solubles que producen y modulan proliferación celular en órganos hematopoyéticos. Fueron descritas las citoquinas en estados inflamatorios y parecían ser moduladores del sistema inmune. Sin embargo hoy se conoce que están en todas las glándulas endocrinas y que sus acciones se solapan con las acciones de los factores de crecimiento (14). Sin embargo la interacción entre hormonas clásicas y factores de crecimiento es uno de los retos que tiene planteados la endocrinología molecular actual (tabla 3).

El interés en clínica de estas cuestiones es evidente ya que el conocimiento de la interacción entre hormonas clásicas y factores de crecimiento permitirá comprender el proceso que conduce al desarrollo de tumores o neoplasias y por consiguiente como poder prevenirlos. En tabla 3 se muestra el resumen de las aportaciones en la endocrinología actual que representan estas investigaciones.

**TABLA 3**

---

*Aportes al estudio de la Endocrinología Molecular*

---

\* Existe un control del Sistema Nervioso Central (SNC) integrador de sistema nervioso, endocrino e inmune modulado por citoquinas o factores de crecimiento (IGFs)

\* La interacción entre h. tiroideas e IGFs aporta datos al conocimiento de la interacción entre hormonas clásicas y factores de crecimiento

---

#### 4. INTRODUCCION AL ESTUDIO DE LA INTERACCION ENTRE HORMONAS TIROIDEAS Y SECRECION DE IGF-I.

El hipotiroidismo presenta valores disminuidos de IGF-I y también de la disponibilidad de IGF-I a nivel celular (15). El hipertiroidismo cursa con valores altos de IGF-I y también disminución de su disponibilidad a nivel celular (16).

Casi todos los autores al establecer el estudio entre hormonas tiroideas e IGFs pensaron que el mediador de dichas acciones era la hormona de crecimiento (GH) ya que las hormonas tiroideas expresan el gen de GH en pituitaria (17). Sin embargo hay muchas cuestiones que no se explican aceptando la GH como mediador: a) los animales hipotiroideos que reciben GH no aumentan los niveles de IGF-I, hay que darles T<sub>4</sub> (16), b) los animales hipofisectomizados tampoco restauran el IGF-I tan solo recibiendo GH, hay que darles también T<sub>4</sub> (18), c) perfundiendo un hígado con T<sub>4</sub> se produce una secreción de IGF-I (19). Todos estos datos experimentales sugieren por una parte que el mediador de las acciones de las hormonas tiroideas no es solamente la GH, y por otra, que las hormonas tiroideas parecen tener una acción específica sobre la secreción de IGF-I.



#### 4.1. Resultados obtenidos normalizando los niveles de IGF-I con dosis de tiroxina en animales tiroidectomizados neonatales, destetados y adultos.

En tabla 4 se presenta el modelo de normalización de niveles de IGF-I seguido en las tres poblaciones tiroidectomizadas: neonatales, destetados y adultos.

Tabla 4

##### **Modelo de hipotiroidismo y rehabilitación con $T_4$**

*N: población neonatal. Desde el día 2 de vida reciben metimazol (MMI) en el agua de bebida.  $T_5$ : Día 5 tiroidectomía.  $T_5 + T_4$  (RP): El día 15 se da pellet de tiroxina ( $T_4$ ) y se sacrifican el día 20. C: Población control.*

*D: población destetada. Desde el día 15 de vida reciben metimazol (MMI) en el agua de bebida.  $T_{22}$ : Día 22 tiroidectomía.  $T_{22} + T_4$  (RP<sub>5</sub>): El día 32 se da pellet de tiroxina ( $T_4$ ) y se sacrifican 5 días después.  $T_{22} + T_4$  (RP<sub>10</sub>): Se sacrifican el día 42 de vida, 10 días después del tratamiento con  $T_4$ . C: Población control.*

*A: población adulta. Desde el día 65 de vida reciben metimazol (MMI) en el agua de bebida.  $T_{72}$ : Día 72 tiroidectomía.  $T_{72} + T_4$  (RP<sub>5</sub>): Rehabilitación con pellet de tiroxina ( $T_4$ ) durante 5 días.  $T_{72} + T_4$  (RP<sub>10</sub>): Rehabilitación con pellet de  $T_4$  durante 10 días. C: Población control.*

Las dosis dadas a los animales neonatales tiroidectomizados fueron más pequeñas ( $1.5 \mu\text{g}/100 \text{ g}$  de peso de  $T_4$ ) que las suministradas a los adultos ( $1,75 \mu\text{g}/100\text{g}$  de peso). Se obtiene una buena normalización de IGF-I tanto a nivel circulante como en el mRNA hepático sugiriendo una regulación a nivel transcripcional en adultos y sin embargo se restaura tan solo el IGF-I circulante en neonatos (tabla 5). Cuando además se hicieron análisis de correlación lineal entre el IGF-I circulante y los niveles de insulina en plasma, se encuentra una correlación positiva muy alta, con un coeficiente de correlación casi de uno, en la población neonatal tiroidectomizada y tratada con  $T_4$ . Pero dicha alta correlación se encuentra entre la hormona de crecimiento e IGF-I en las poblaciones adultas y destetadas tiroidectomizadas y tratadas con  $T_4$  (20). Esto ha sido ratificado en estudios *in vitro* (21).

Así pues, en estos experimentos de animales tiroidectomizados y además tratados con  $T_4$ , se consolida que el papel mediador de las hormonas

tiroideas sobre la secreción de IGF-I es la insulina en periodo neonatal, pasando a ser la hormona de crecimiento en periodo adulto (20).

**TABLA 5**

*Niveles séricos de IGF-I por radioinmunoanálisis y expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) hepático de IGF-I obtenidos por análisis de protección de la RNasa. Valores obtenidos en poblaciones tiroidectomizadas neonatales (T<sub>5</sub>), destetadas (T<sub>22</sub>) y adultas (T<sub>72</sub>) rehabilitadas durante 5 días con pellet de T<sub>4</sub> (RP neonatales y RP<sub>5</sub> destetadas y adultas) o bien durante 10 días (RP<sub>10</sub>).*

ANIMALES T + T <sub>4</sub>		
	IGF-I SERICO (ng/ml)	EXPRESION ARNm IGF-I Densitometría (Unidades arbitrarias)
<b>NEONATOS</b>		
T <sub>5</sub>	294.4 ± 7.5 <sup>a</sup>	7499 ± 542 <sup>a</sup>
C	148.1 ± 17.0	5110 ± 41
T <sub>5</sub> + T <sub>4</sub> (RP)	151.1 ± 22.3 <sup>b</sup>	8416 ± 249 <sup>a</sup>
<b>DESTETADAS</b>		
T <sub>22</sub>	94.2 ± 7.5 <sup>a</sup>	760 ± 159 <sup>a</sup>
C	267.0 ± 17.1	1646 ± 225
T <sub>22</sub> + T <sub>4</sub> (RP <sub>5</sub> )	136.4 ± 15.2 <sup>a</sup>	1534 ± 140 <sup>b</sup>
T <sub>22</sub> + T <sub>4</sub> RP <sub>10</sub> )	155.4 ± 31.4	1774 ± 132 <sup>b</sup>
<b>ADULTOS</b>		
T <sub>72</sub>	264.3 ± 25.1 <sup>a</sup>	46 ± 3 <sup>a</sup>
C	536.1 ± 84.1	784 ± 14
T <sub>72</sub> + T <sub>4</sub> (RP <sub>5</sub> )	430.2 ± 51.7 <sup>b</sup>	579 ± 122 <sup>b</sup>
T <sub>72</sub> + T <sub>4</sub> (RP <sub>10</sub> )	490.9 ± 24.7 <sup>b</sup>	763 ± 73 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p<0.05 respecto a los animales control

<sup>b</sup> p<0.05 respecto a los animales T

#### 4.2. Resultados de la secreción de IGF-I en animales diabéticos y tratados con tiroxina.

Para profundizar en el conocimiento de la interacción entre hormonas tiroideas y secreción de IGF-I se pensó en estudiar un modelo de diabetes.

La diabetes cursa en adulto con niveles disminuidos de hormonas tiroideas sobre todo, con niveles disminuidos de hormona tiroidea biológicamente activa  $T_3$ , por disminución de la desyodasa hepática (22). También cursa con valores disminuidos de IGF-I y por consiguiente de insulina, así como paralelamente con niveles disminuidos de hormona de crecimiento. La pregunta que nos hicimos fue si la tiroxina restablecería los niveles de IGF-I en animales neonatales diabéticos; en los cuales no hay insulina puesto que habíamos previamente establecido que el mediador de las acciones de  $T_4$  sobre la secreción de IGF-I es dicha hormona en periodo neonatal (23). En periodo adulto diabético se trató de conocer si con la GH disminuida por la diabetes las dosis de  $T_4$  rehabilitarían los niveles de IGF-I; ya que en dicho periodo el mediador establecido era la GH (23). En tabla 6 puede verse el modelo de rehabilitación utilizado en la diabetes.

TABLA 6

***Modelo de diabetes con estreptozotocina (STZ) y rehabilitación con tiroxina ( $T_4$ ).***

*N: población neonatal. D: STZ dado a 10 días de vida. D +  $T_4$ : Desde los 15 días de vida, comprobando que eran diabéticas, se dieron dosis de  $T_4$  y se sacrificaron a 20 días de vida. C: Población control.*

*A: población adulta. D: STZ dado a 75 días de vida. D +  $T_4$ : Desde los 82 días de vida se dió  $T_4$  diariamente sacrificándose a 87 días de vida.*

En tabla 7 se muestra una perfecta rehabilitación de IGF-I circulante y de mRNA hepático en los animales neonatales diabéticos mucho más completa que la restauración encontrada para los animales neonatales tiroidectomizados que habían recibido la misma pequeña dosis de tiroxina ( $T_4$ ). Contrariamente los animales diabéticos adultos no normalizan sus

niveles de IGF-I después de recibir la misma dosis de T<sub>4</sub> que los animales tiroidectomizados, ni en suero ni en la expresión de su mRNA hepático.

**TABLA 7**

*Niveles séricos de IGF-I obtenidos por radioinmunoanálisis de IGF-I y expresión del ácido ribonucleico (ARNm) de IGF-I por análisis de protección de la RNasa. Valores obtenidos en animales diabéticos (D) así como en animales que reciben dosis de T<sub>4</sub> por pellet neonatales y adultos (D + T<sub>4</sub>).*

ANIMALES D + T <sub>4</sub>		
	IGF-I SERICO (ng/ml)	EXPRESION ARNm IGF-I Densitometría (Unidades arbitrarias)
<b>NEONATOS</b>		
C	92.7 ± 2.6	875 ± 60
D	49.2 ± 4.9 <sup>a</sup>	310 ± 38 <sup>a</sup>
D + T <sub>4</sub>	104.7 ± 7.5 <sup>a</sup>	772 ± 26 <sup>a</sup>
<b>ADULTOS</b>		
C	356.8 ± 19.4	1465 ± 90 <sup>a</sup>
D	169.7 ± 19.8 <sup>a</sup>	509 ± 39
D + T <sub>4</sub>	188.7 ± 13.3 <sup>a</sup>	566 ± 18 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p<0.05 respecto a los animales control

<sup>b</sup> p<0.05 respecto a los animales D

Todo ello va acompañado de una rehabilitación de los niveles circulantes de hormonas tiroideas en los animales neonatales diabéticos después de recibir T<sub>4</sub> que no se encuentra en los adultos diabéticos después de recibir tiroxina.

#### **4.3. Comparación de niveles de hormonas tiroideas en plasma antes y después de recibir tiroxina en ambos animales tiroidectomizados y diabéticos.**

Comparando los niveles de hormonas tiroideas antes de recibir tiroxina y después de ello en los animales tiroidectomizados y en los diabéticos (tabla 8) se aprecia que los tiroidectomizados presentan niveles muy bajos con respecto a controles que se normalizan después de recibir tiroxina. La disminución de hormonas tiroideas es además del mismo orden en la población neonatal tiroidectomizada que en los adultos tiroidectomizados con respecto a controles.

Sin embargo los animales neonatales diabéticos disminuyeron sus hormonas tiroideas circulantes mucho menos respecto a controles que los adultos diabéticos y normalizan los neonatos diabéticos sus hormonas tiroideas perfectamente después de recibir tiroxina mientras no lo hacen los adultos diabéticos. Estas diferencias con respecto a las hormonas tiroideas circulantes en las poblaciones tiroidectomizadas y diabéticas sugieren unas distintas variaciones en los cambios de la desyodasa hepática puesto que la hormona biológicamente activa  $T_3$ , la triiodotironina, proviene de la  $T_4$ , tetraiodotironina, fundamentalmente, por desyodación en hígado.

TABLA 8

A) Niveles de  $T_3$  y  $T_4$  séricos en animales neonatos, destetados y adultos tiroidectomizados  $T_5$ ,  $T_{22}$  y  $T_{72}$  respectivamente. **C**: animales control.  **$T_5 + T_4(RP)$** : Animales neonatales tiroidectomizados a los 22 días y rehabilitados con pellet de  $T_4$ .  **$T_{22} + T_4(RP_5)$  o  $(RP_{10})$** : Animales destetados tiroidectomizados a 22 días y rehabilitados con pellet de  $T_4$  durante 5 días ( $RP_5$ ) ó 10 días ( $RP_{10}$ ).  **$T_{72} + T_4(RP_5)$  o  $(RP_{10})$** : Animales adultos tiroidectomizados a 72 días y rehabilitados con pellet de  $T_4$  durante 5 días ( $RP_5$ ) ó 10 días ( $RP_{10}$ ).

B) **D**: Animales hechos diabéticos con estreptozotocina (STZ), neonatales y adultos.  **$D + T_4$** : Animales diabéticos, neonatales y adultos, rehabilitados con  $T_4$ .

**A)**

ANIMALES T + $T_4$		
	$T_3$ SERICA (ng/dl)	$T_4$ SERICA ( $\mu$ g/dl)
<b>NEONATOS</b>		
$T_5$	$7.68 \pm 0.02^a$	$1.13 \pm 0.55^a$
C	$99.52 \pm 6.51$	$5.37 \pm 0.46$
$T_5 + T_4$ (R)	$15.15 \pm 2.43^a$	$1.41 \pm 0.05^a$
$T_5 + T_4$ (RP)	$33.54 \pm 4.72^{a,b}$	$2.28 \pm 0.79^a$
<b>DESTETADAS</b>		
$T_{22}$	$7.59 \pm 0.01^a$	$0.49 \pm 0.03^a$
C	$148.65 \pm 21.02$	$7.09 \pm 1.26$
$T_{22} + T_4$ ( $RP_5$ )	$343.46 \pm 42.23^{a,b}$	$12.11 \pm 1.96^{a,b}$
$T_{22} + T_4$ ( $RP_{10}$ )	$125.41 \pm 31.4^{b,c}$	$5.71 \pm 0.85^b$
<b>ADULTOS</b>		
$T_{72}$	$7.88 \pm 0.49^a$	$0.42 \pm 0.08^a$
C	$94.53 \pm 4.46$	$5.26 \pm 0.63$
$T_{72} + T_4$ ( $RP_5$ )	$99.45 \pm 5.77^b$	$6.77 \pm 0.12^b$
$T_{72} + T_4$ ( $RP_{10}$ )	$74.02 \pm 2.69^b$	$5.89 \pm 0.94^b$
<sup>a</sup> $p < 0.05$ respecto a los animales control <sup>b</sup> $p < 0.05$ respecto a los animales T <sup>c</sup> $p < 0.05$ respecto a los animales T+ $T_4$		
<b>B)</b>		
ANIMALES D + $T_4$		
	$T_3$ SERICA	$T_4$ SERICA

	(ng/dl)	(µg/dl)
<b>NEONATOS</b>		
C	90.50 ± 1.84	5.85 ± 0.58
D	59.26 ± 30.8 <sup>a</sup>	4.16 ± 0.62 <sup>a</sup>
D + T <sub>4</sub>	98.10 ± 6.89 <sup>b</sup>	6.61 ± 1.32 <sup>b</sup>
<b>ADULTOS</b>		
C	94.53 ± 4.46	5.25 ± 0.63
D	11.93 ± 0.21 <sup>a</sup>	1.03 ± 0.15 <sup>a</sup>
D + T <sub>4</sub>	51.89 ± 8.58 <sup>a,b</sup>	3.71 ± 0.91 <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p<0.05 respecto a los animales control

<sup>b</sup> p<0.05 respecto a los animales D

## 5. CONCLUSIONES FINALES

Efectivamente la actividad desyodásica no cambia en los animales neonatales diabéticos mientras disminuye mucho en los adultos. Sin embargo las variaciones en actividad desyodásica hepática son las mismas en los animales tiroidectomizados neonatales y adultos por ello los niveles de hormonas tiroideas son parecidos antes y después de recibir tiroxina.

Entonces cabe concluir que el contenido de T<sub>3</sub>, hormona biológicamente activa, en hígado parece regular la normalización de IGF-I, a la vez que el contenido hepático de T<sub>3</sub> y por consiguiente los niveles en plasma puesto que ellos son siempre dependientes de la actividad desyodásica hepática. Se sugiere que, como anunciado en la literatura (19), existe una acción directa de las hormonas tiroideas regulando la secreción de IGF-I.

Por último, esa distinta adaptación en animales diabéticos neonatales y adultos con respecto a la desyodada hepática parece tener mucho sentido biológico. Los animales diabéticos neonatales en una situación de ausencia de insulina, hormona clave para regular el crecimiento, tienden a no disminuir además la actividad desyodásica hepática, con lo cual no decrecen el contenido de hormonas tiroideas hepático ni los niveles circulantes puesto que dichas hormonas también son muy necesarias para la regulación del crecimiento. Los animales

adultos diabéticos sin embargo, en ausencia de insulina, la hormona clave anabólica, como ya no les es vital la regulación de su crecimiento, disminuyen la desyodasa hepática y por consiguiente las tasas de hormonas tiroideas circulantes probablemente para decrecer la acción catabólica de éstas hormonas en ausencia de insulina, la hormona anabólica por excelencia.

### ABREVIATURAS

IGF-I y -II	Factores de crecimiento similares a la insulina
T <sub>4</sub>	Tiroxina
T <sub>3</sub>	Triiodotironina biológicamente activa
rT <sub>3</sub>	Triiodotironina biológicamente inactiva
mRNA	Acido Ribonucleico mensajero
GH	Hormona de crecimiento hipofisiaria
T	Tiroidectomía
STZ	Estreptozotocina
MMI	Metimazol
D	Ratas diabéticas
C	Ratas control
T <sub>15</sub>	Ratas tiroidectomizadas a 15 días de vida
T <sub>22</sub>	Ratas tiroidectomizadas a 22 días de vida
T <sub>72</sub>	Ratas tiroidectomizadas a 72 días de vida

### AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las instituciones: Comunidad de Madrid (CAM), Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT), Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) que ininterrumpidamente desde 1970 han subvencionado nuestro trabajo. También quiero resaltar que nuestros resultados son una labor de equipo cuyos nombres figuran en la bibliografía adjunta; todos mis colaboradores han sido un estímulo continuado en mi trabajo y sin su ayuda, no habría podido realizarse este trabajo, ni esta línea de investigación. Agradezco



igualmente a la Dra. Morreale su ayuda y colaboración en las determinaciones de hormonas tiroideas. Por último quiero resaltar que los resultados concretos expuestos en este trabajo son una consecuencia de las conclusiones obtenidas en la Tesis de Sonia Ramos Rivero leída el 22 de marzo de 1999 en la Facultad de Farmacia y calificada de Sobresaliente *cum laude*.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) DAUGHADAY WH. Peptide messenger ribonucleid acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocrine Reviews* 10:68-89 (1989).
- (2) CLARK R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocrine Reviews* 18:157 (1997).
- (3) FLORINI JR, EWTON DZ, COOLICAN SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocrine Reviews* 15:481 (1996).
- (4) STRAUSS DS. Nutritional regulation of hormones and growth factors that control mammalian growth. *Faseb Journal* 8:6-12 (1994).
- (5) JONES JL, CLEMMONS DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine Reviews* 16:3-33 (1995).
- (6) PASCUAL-LEONE AM. Nutrición y desarrollo: regulación de los factores de crecimiento IGFs. *Annales de la Real Academia de Farmacia* 64:347-365 (1998).
- (7) RIVERO F, GOYA L, ALAEZ C, PASCUAL-LEONE AM. Effects of undernutrition and diabetes on serum and liver mRNA expression of IGFs and their binding proteins during rat development. *Journal of Endocrinology* 145:427-440 (1995).
- (8) THISSEN JP, KETELSLEGERS JM, UNDERWOOD LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine Reviews* 15:80-103 (1994).
- (9) CLEMMONS DR, UNDERWOOD LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Annual Reviews of Nutrition* 11:393-412 (1991).
- (10) GOYA L, RIVERO F, MARTIN MA, ARAHUETES R, HERNANDEZ ER, PASCUAL-LEONE AM. Effects of refeeding of undernourished and insulin treatment of diabetic neonatal rats on IGF and IGFBP. *American Journal of Physiology* 271(Endocrine and Metabolism):E223-231 (1996).
- (11) GOYA L, RIVERO F, MARTIN MA, ALVAREZ C, RAMOS S, DE LA PUENTE A, PASCUAL-LEONE AM. Liver mRNA expression of IGF-I and IGFBPs in adult undernourished diabetic rats. *Life Sciences* 64:2255-2271 (1999).

- (12) BEYLOT M, LAVILLE M. Thyroid hormone and intermediary metabolism. In: The thyroid and tissues, pp 44-59. Orbiuzzi J, Lecler J, Schattauer FK (eds). European Thyroid Symposium Strasbourg. Germany (1994).
- (13) SMITH P. The effect of hypophysectomy upon the involution of the thymus in the rat. *Anat Rec* 47:119-143 (1930).
- (14) RAY D, MELMED S. Pituitary cytokine and growth factor expression and action. *Endocrine Reviews* 18:206 (1997).
- (15) MIELL JP, TAYLOR AM, ZINI M, MAHESHWARI HG, ROSS RJM, VALCAVI R. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone and IGF binding proteins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 76:950-953 (1993).
- (16) BURSTEIN PJ, DRAZNIN B, JOHNSON CJ, SCHALCH DS. The effects of hypothyroidism on growth, serum growth hormone, the growth hormone dependent somatomedin, insulin-like growth factor, and its carrier protein in rats. *Endocrinology* 104:1107-1111 (1979).
- (17) EVANS RM, BIRNBERG NC, ROSENFELD MG. Glucocorticoid and thyroid hormones transcriptionally regulate growth hormone gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:7659-7663 (1982).
- (18) GASPARD T, WONDERGEM R, HAMAMDZIC M, KLITGAARD HM. Serum somatomedin stimulation in thyroxine-treated hypophysectomized rats. *Endocrinology* 132:781-788 (1978).
- (19) IKEDA T, FUJIMAMA K, TAKEUCHI T. Effect of thyroid hormone on somatomedin C release from perfused rat liver. *Experientia* 45:170-180 (1989).
- (20) RAMOS S, GOYA L, MARTIN MA, PASCUAL-LEONE AM. Effect of thyroxine administration on the IGFs/IGFBPs system from neonatal to adult thyroidectomized rats: insulin and GH as mediators. En prensa en *American Journal of Physiology*.
- (21) GOYA L, DE LA PUENTE A, RAMOS S, MARTIN MA, ESCRIVA F, PASCUAL-LEONE AM. (1999) Regulation of IGF-I and -II by glucose in primary cultures of fetal rat hepatocytes. *Journal Biological Chemistry* 274:24633-24640.
- (22) WARTOFSKI L, BURMAN KD. Alteration in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocrine Review* 3:164-217 (1982).
- (23) RAMOS S, GOYA L, ALVAREZ C, PASCUAL-LEONE AM. Mechanism of hypothyroidism action on insulin-like growth factor-I and -II from neonatal to adult rats: insulin mediates thyroid hormone effects in the neonatal period. *Endocrinology* 139:4782-4792 (1998).