

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº /	AÑO 1984

Trabajos originales

06.84.02

Modificaciones cronofisiológicas del metabolismo periférico de triiodotironina (T3) ⁽¹⁾

T. Watanabe, O. J. Degrossi, N. Altschuler, A. A. Zaninovich y H. Garcia del Río ⁽²⁾

⁽¹⁾Recibido noviembre 1 de 1983, aprobado enero 9 de 1984

⁽²⁾Dto de Aplic. Biológicas de la Com. Nac. de Energía Atómica y Centro de Med. Nuclear del Hospital Aleman, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

En la revisión de estudios realizados en investigación de la cinética de T3 en normales, se observó la posible existencia de correlaciones entre distintos parámetros del metabolismo periférico de T3 y la edad. Si bien esta correlación ha sido referida respecto de T4 y edad, no existen prácticamente referencias sobre T3.

Por lo tanto se estudiaron distintos parámetros en 68 controles eutiroides de ambos sexos, un buen estado de nutrición y en actividad normal, de entre 6 y 83 años de edad. Se empleó el método de estudios cinéticos de inyección única i.v. de T3-I-125 (NEN: act/esp 100-150 mCi/mg) utilizándose 0,5 µCi/kg de peso con máximos de 10 µCi hasta los 10 años, 15 µCi hasta los 15 años y 30 µCi por encima de esa edad; se efectuaron determinaciones de T4, T3 y TSH séricas por RIA. Se calcularon los siguientes parámetros: volumen de distribución (V); T 1/2 sérico de T3 (h); T3 sérica (T3s, ng/ml); depuración plasmática (Dep. Plas.; l/d); compartimiento extratiroideo de T3 (QT3, µg) y producción diaria (PD, µg/d y µg/d/Kg. p. c.). obteniéndose los siguientes resultados:

Grupo I, 24 controles de 6 a 10 años de edad: V: 15,5 $\pm$ 0,7 (x y e.s.); T 1/2: hs $\pm$ 0,6 T3s: 1,55 ng/ml $\pm$ 0,05; Dep. Plas.: 14,7 l/d $\pm$ 1,0; PD: 0,83 µg/d/kg. p. c. $\pm$ 0,04.

Grupo II, 22 sujetos de 11 a 15 años de edad: V: 21,61 $\pm$ 1,2; T 1/2: 20,1 hs $\pm$ 0,6; T3s: 1,54 ng/ml $\pm$ 0,03; Dep. Plas.: 18,3 $\pm$ 1,1 y P.D.: 0,65 µg/Kg.p.c. $\pm$ 0,3.

Grupo III: 12 controles de 23 a 52 años. V: 40,9 $\pm$ 2,2; T 1/2: 32,9 $\pm$ 1,3; T3s: 1,25 $\pm$ 0,02; Dep. Plas.: 21,3 $\pm$ 1,5; P.D.: 0,39 $\pm$ 0,05.

Grupo IV: 10 gerontes de 65 a 83 años de edad. V: 20,5 $\pm$ 0,9; T 1/2: 36,7 $\pm$ 4,0; T3s: 0,96 $\pm$ 0,06; Dep. Plas.: 15,5 $\pm$ 1,7; P.D.: 0,14 $\pm$ 0,01, respectivamente.

Todos los valores de T4 y TSH se hallaron dentro de rangos normales.

Se ha descrito que los valores séricos de T3 disminuyen con la edad, atribuyéndose como causa principal a la menor conversión extratiroidea de T4 a T3.

Nuestras observaciones muestran que paralelamente al descenso de T3s con la edad, se aprecia un alargamiento del tiempo medio plasmático y un descenso de la tasa de producción diaria que se traduce estadísticamente por una doble exponencial, la primera de pendiente rápida que corresponde a sujetos por debajo de los 10 años y la segunda de pendiente más lenta que se extiende desde esa edad hasta la 7ma década de vida. Los valores de estas modificaciones sugieren otros mecanismos además de la disminución de la conversión extratiroidea de T4 a T3 para explicarlas.

ABSTRACT

Little has been published about the modification of T3 kinetic related with age; otherwise, T4 kinetic and age were studied by several authors.

We reviewed 68 studies of T3 kinetics in a group of euthyroid controls (6 to 83 years old, 37 males and 31 females). It was used the single i. v. injection method employing less than 0,5 µCi of T3-I-125 (NEN, 100-150 mCi/mg); the maximum activity utilized was 10 µCi from 6 to 10 years old, 15 µCi from 11 to 15 years and 30 µCi in adults.

In fasting serum samples, previous to T3-I-125 administration, T4, T3 and TSH determinations were carried out by RIA in duplicate.

The following parameters were calculated from the blood samples activity (calculations follow Oppenheimer et

al - J. Clin. Endocrinol. Metab, 41:1172, 1975-methodology). V: distribution T3 volume in l; T 1/2: serum T3 half life in hs; sT3: serum T3 concentration in ng/ml; T3Cl: T3 plasma clearance in l/d; QT3: extrathyroidal T3 compartment in µg; PR: T3 production rate in µg/d and µg/d/Kg. b. w.

Group I: 24 control subjects, 6 to 10 years old, V: 15.5 l ± 0.7 (x and s. e.); T 1/2: 17.7 hs ± 0.6; sT3: 1.55 ng/ml ± 0.05; T3Cl: 14.7 l/d ± 1.0; PR: 0.83 µg/d/Kg b. w. ± 0.04.

Group II: 22 subjects, 11 to 15 years old; V: 21.6 l ± 1.2; T 1/2: 20.1 hs ± 0.6; T3s: 1.54 ng/ml ± 0.03; T3Cl: 18.3 l/d ± 1.1; QT3: 33.2 µg ± 1.9 and PR: 0.65 µg/d/Kg b. w. ± 0.03.

Group III: 12 cases; V: 40.9 l ± 2.2; T 1/2: 32.9 hs ± 1.3; T3s: 1.25 ng/ml ± 0.02; T3Cl: 21.3 l/d ± 1.5; QT3: 51.2 µg ± 3.3 and PR: 0.39 µg/d/Kg b.w.

Group IV: 10 cases; V: 20.5 l ± 2.4, T 1/2: 36.7 hs ± 4.0; T3s: 0.96 ng/ml ± 0.06; T3Cl: 9.42 l/d ± 0.98; QT3: 19.3 µg ± 1.0 and PR: 0.14 µg/d/Kg b.w. ± 0.01.

All T4 and TSH serum values were in normal range.

An increase of the distribution volume, age depending was observed in the 3 first groups; the group IV, old age subjects, presents decrease V; this is agree with the observations of Oddi et al. (J. Clin. Endocrin. Metab. 26: 425, 1966) on T4 kinetics in adult subjects, but in these studies they were not representants of earlier or oldest groups. T3T 1/2 increases in correlation with age along the four groups, but the differences between groups III and IV were not of statistical significance (figure 1) In this case also the finding were similar to those for T4 observed by Oddie et al., referred to the turn over rate (K) which is T 1/2 depending.

The PR shows a decrease correlated with age. In figure 3 there are expressed the finding in our 68 cases and the data published by Oppenheimer et al and by Bianchi et al (J. Clin. Endocrin. Metab. 46:203, 1977). PR is expressed in µg/d/Kg b. w. and two exponential were found: the first with a fast decrease represent cases below 10 years old and the second, with a slow decrease, the cases from 10 to 83 years old.

Several authors have shown a decrease of serum T3 related with age and it was suggested that a diminution of extrathyroidal T4 conversion to T3 is the main factor of the serum T3 values in elderly subjects. We have found that this decrease in T3 serum values is higher than that observed for total T4 values.

Our findings in T3 kinetics show important modifications related with age indicating that probably other factors than T4 conversion to T3 are involved in changes of T3 serum values and T3 serum disappearance from plasma.

Un aspecto de real interés en relación a la función tiroidea ha sido determinar las variaciones producidas por la edad. Se ha incursionado en estudiar modificaciones de valores de hormonas circulantes, captación de radioyodo y aún aspectos del eje hipotálamo hipófiso tiroideo en especial en lo que se refiere a la tercera edad^(1, 2, 3, 4, 5). Por el contrario no se tiene datos sobre el metabolismo periférico en las primeras edades.

Ha sido nuestro interés en estudios previos investigar la función tiroidea en el geronte^(3, 4, 5), habiendo observado en coincidencia con otros autores, una disminución de la degradación periférica de T3 respecto de la edad adulta. Por lo tanto hemos dirigido nuestra atención al niño y al puber, tratando de correlacionar las diferencias etarias con variaciones del metabolismo de T3.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 68 pacientes de ambos sexos de entre 6 y 83 años, eutiroides, que desarrollaban su normal actividad habitual, en buen estado de nutrición, sin presentar afección reconocible. El cuadro número 1 muestra la distribución etaria y por sexo.

A todos ellos se les determinó tiroxina total y libre, triiodotironina y tirotofina séricas y prueba de FRH-TSH empleando técnicas descriptas previamente, que demostraron su estado de eutiroidismo y cuyos valores no son objeto de esta comunicación^(6, 7, 8, 9).

Con los pacientes en ayunas se les inyectó, a los menores de 15 años, vía i. v., < 0.5 µCi/Kg de peso de 125-I-Triiodotironina (N.E.N.; act/esp. 100-150 mCi/mg), sin sobrepasar

los 10 µCi para los menores de 10 años y 15 µCi entre 10 y 15 años. Los mayores de esa edad recibieron una actividad máxima de 30 µCi siguiendo la misma técnica. Se realizaron extracciones de sangre cada 8 hs, con posterioridad a la administración del trazador, y la metodología utilizada ha sido descripta previamente^(10, 11). Parte del suero se congeló a menos 20°C y posteriormente se efectuaron determinaciones de T3 por duplicado⁽⁹⁾ en por lo menos tres de las muestras de cada paciente.

Con los valores de las mediciones de radiactividad y de T3 sérica se estudiaron los siguientes parámetros empleando el método corregido propuesto por Oppenheimer y col^(12, 13).

V: volumen de distribución de T3 en litros

T 1/2: tiempo medio efectivo plasmático en horas

K: Por ciento de degradación de T3 (%/ d)

Dep. T3: depuración plasmática de T3, en litros/hora

T3s: T3 sérica en ng/ml.

Q T3: compartimiento corporal (extratiroides) de T3 en µg

PD: producción diaria de T3 en µg/d y µg/d/Kg p.c.

Para cada grupo y en cada parámetro estudiado se obtuvo el promedio (x), el desvío standard (d.s.) y el error standard (e.s.). Cuando se hizo necesario todos los grupos se compararon entre sí mediante un estudio de variancia de clasificación de una entrada; cuando sólo se compararon dos grupos entre sí, se utilizó el test "t" de student⁽¹⁴⁾.

RESULTADOS

Los cuadros número 2 y 3 muestran los valores obteni-

dos en los cuatro grupos estudiados. El volumen de distribución aumenta hasta la edad adulta en valores absolutos y disminuye entre los gerontes; si expresamos este parámetro en valores relativos referidos a peso corporal el V se mantiene casi constante en los tres primeros grupos etarios (alrededor del 55 % del peso corporal) para caer francamente en la tercera edad a valores del 30 % ($p < 0,01$).

El T 1/2 sérico de T3 se alarga en correlación positiva con el incremento de edad (gráfico N° 1); las diferencias sólo son significativas al comparar los dos primeros grupos (de menos de 20 años) con los dos últimos, e igual observación es válida para la constante de degradación K, que depende exclusivamente del tiempo medio ($p < 0,01$).

Las tasas de triiodotironina sérica, descienden con la edad, siendo significativa la diferencia cuando se comparan los grupos menores de 20 años (I y II) con dos mayores y al comparar estos dos últimos entre sí ($p < 0,01$). El compartimiento extratiroideo de T3 asciende con la edad hasta llegar a la sexta década en que desciende bruscamente (grupo IV) siendo la diferencia entre todos los grupos estadísticamente significativa ($p < 0,01$). La depuración plasmática de T3 muestra igual comportamiento.

Por último, la producción diaria de T3 muestra valores absolutos similares en los grupos estudiados hasta la sexta década; la diferencia es estadísticamente significativa respecto de los gerontes donde se produce una caída de los valores de PD ($p < 0,01$). Si expresamos las cifras de PD en $\mu\text{g/d/kg}$, p.c. hallamos un constante descenso que correlaciona con la edad en forma positiva, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre todos los grupos ($p < 0,01$).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En el estudio de la cinética de una hormona se parte de ciertas premisas: se adopta un modelo basado en los conocimientos que se tienen del comportamiento de esa hormona o se utiliza el método estocástico^(12, 13, 15); hemos empleado el segundo método que ha sido ampliamente discutido por distintos investigadores.

Además debe aceptarse que el comportamiento de la hormona marcada sea similar a la de la hormona natural; que la actividad específica sea de tal magnitud que no altere el equilibrio y por último que en este estado de equilibrio las tasas de producción y degradación son iguales dependiendo por lo tanto, si obviamos noxas o influencias exógenas, de las variaciones fisiológicas.

Las hormonas tiroideas están influenciadas por otro factor que está constituido por las proteínas protadoras en suero de T4 y T3; en el caso particular de la T3 debemos asimismo considerar su doble origen a partir de su secreción tiroidea y de la degradación extratiroidea de T4⁽¹⁶⁾.

En esta investigación hemos obviado otras causas que pudieran modificar la producción de T3 a partir de T4, como ser el reposo, enfermedades febriles prolongadas, medicamentos, etc. Ha sido señalado que con el incremento de la edad, la degradación de T4 a T3 disminuye aumentando la producción de T3r (triiodotironina reversa)^(16, 17, 18) y los resultados de esta observación podemos constatarlos en los valores de T3 sérica que hemos hallado en los distintos grupos etarios en tabla 2. Ingbar ha indicado un aumento leve pero constante de la capacidad de transporte sérico con la edad;^(19, 20) este aumento se traduce en el alargamiento de los tiempos medios efectivos de T3 en suero; si agregamos

a este hecho la disminución de las tasas séricas de T3, se produciría la disminución de su PD.

Oddie y col.⁽²¹⁾ en estudios realizados sobre la cinética de T4 en 726 eutiroides de 23 distintos autores, normalizaron diversos parámetros del metabolismo de T4, concluyendo que el espacio de distribución dependía solamente del peso corporal y la constante de degradación (y por ende el T 1/2), de la edad.

No existen investigaciones numerosas sobre la cinética de T3 que permitan establecer pautas comparativas. Esto se debe fundamentalmente a que la obtención de métodos adecuados de determinación de T3 son de épocas más recientes. Sólo los estudios de Oppenheimer y col y de Bianchi y col^(13, 14), permiten su comparación con nuestros resultados. El gráfico N° 2 muestra la correlación obtenida entre degradación diaria de T3 (referida a Kg. p. c.) y edad en nuestros casos a los que se han adicionado los datos obtenidos de los autores referidos. Se aprecia un doble componente, el primero corto y de pendiente marcada que corresponde a la edad prepuberal y el segundo de pendiente más lenta y prolongada que se extiende desde las postrimerías de la segunda década de vida en adelante.

Nuestros pacientes constituyen un grupo heterogéneo sólo en lo que respecta a edad, pues se han incluido grupos etarios de menos de 15 años y de más de 65 años. El espacio de distribución se mantiene "peso corporal" dependiente, en los tres primeros grupos y desciende entre los gerontes, lo que condice con los descripto por Oddie y col.⁽²¹⁾ para T4, dado que estos autores en los casos revisados no incluían casos de más de 65 años.

El tiempo medio plasmático se alarga en correlación con la edad y como consecuencia disminuye la constante de degradación periférica (K). En ambos casos la correlación con la edad muestra una pendiente única en los tres primeros grupos etarios aplanándose entre los gerontes. En este caso son válidos los comentarios que efectuamos respecto a los hallazgos sobre T4 realizados por Oddie y col, es decir que las modificaciones de T3 son similares a las referidas para T4.

Estudios previos^(18, 20) indican un descenso de los valores de T3 circulante que se correlaciona con la edad, siendo este descenso más marcado después de la sexta década de vida que el descenso de los valores de T4 que se registra concomitantemente. La disminución de la conversión extratiroidea de T4 a T3 podría explicar en parte esta disminución, pero para alcanzar tales diferencias en las tasas de producción diaria, en valores absolutos o referidos a peso corporal, deben ejercer su influencia otros factores. El aumento mostrado en la capacidad de transporte de las proteínas séricas⁽²⁰⁾ con la consiguiente disminución de la fracción hormonal libre, y posiblemente la disminución de secreción tiroidea de T3 son factores que deberán estudiarse.

Estos cambios de la cinética de T3 que hemos hallado y que se relacionan con la edad, son manifiestamente más importantes que las modificaciones observadas en la cinética de T4 y llevan a resaltar el concepto de numerosos autores sobre el papel primordial de la T3 como hormona metabólicamente activa dejando a la T4 un papel de reserva corporal. Por otra parte la mayor degradación en el grupo de jóvenes en relación al grupo adulto, de la T3, se relaciona con mayores requerimientos metabólicos y quizás específicamente con las tasas de consumo de oxígeno.

CUADRO Nº 1

DISTRIBUCION DE LA POBLACION ESTUDIADA

Grupo Edad	Nº de pacient.	Sexo masc.	fem.
Grupo I 6-10 a.	24	13	11
Grupo II 11-15 a.	22	12	10
Grupo III 23-52 a.	12	7	5
Grupo IV 65-83 a.	10	5	5
Totales 6-83 a.	68	37	31

CUADRO Nº 2

VALORES DE LA CINETICA DE T3

Grupo	Peso (kg)	V (l.)	T 1/2 (hs.)	K (%)
I	26,6 1,2	15,5 0,7	17,7 0,6	96,0 1,0
II	41,6 2,1	21,6 1,2	20,1 0,6	90,7 0,6
III	71,1 2,9	40,9 2,2	32,9 1,3	51,6 2,3
IV	67,8 2,4	20,5 0,9	36,7 4,0	48,9 3,9

Se expresan $\bar{x}$ y e.s.
V: volumen de distribución en litros
T 1/2: tiempo medio plasm. de T3 en hs
K: constante de degradación en frac. hora

CUADRO Nº 3

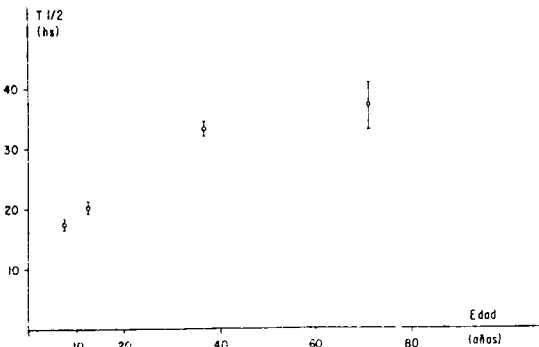
VALORES DE LA CINETICA DE T3

Grupo	T3s (ng/ml)	QT3 (μ g)	Dep. T3 (l/d)	PD (μ g/d)	PD (μ g/dkg.p.c.)
I	1,55 0,05	24,0 1,2	14,7 1,0	22,86 0,96	0,83 0,04
II	1,54 0,03	33,2 1,9	18,3 1,1	22,07 1,19	0,65 0,03
III	1,25 0,02	51,2 3,3	21,3 1,5	26,60 2,41	0,39 0,05
IV	0,96 0,06	19,3 1,0	15,5 1,7	9,42 0,98	0,14 0,01

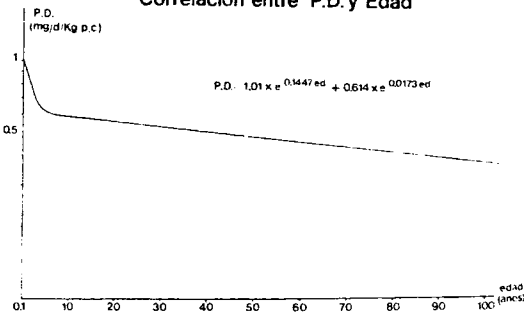
Se expresan $\bar{x}$ y e.s.
T3s: concentración sérica de T3 en ng/ml
QT3: compartimiento extratiroideo de T3 en μ g
Dep. T3: depuración sérica de T3 en l/d
PD: producción diaria = degradación diaria en μ g/d y μ g/dkg.p.c.

CINETICA DE T₃

CORRELACION ENTRE T1/2 SIERICO DE T₃ Y EDAD



Cinética de T₃
Correlación entre P.D. y Edad



BIBLIOGRAFIA

- ¹ Brocklehurst, J. C. Textbook of geriatric medicine and gerontology, Churchill, Livingston, Edinburgh, London, 1973 pg. 435-514.
- ² Engle, E. T., Pincus, G. Hormones and the aging Process, Academic Press, New York, 1956.
- ³ Díez, F. A., Degrossi, O. J., Lascarea, M. C., Almeida, C. A., Mollerach, F., Casal O. I. de, Bur, G. E. - La función tiroidea en el geronte. Soc. Argent. de Gerontología, Sesión Extraordinaria, 1975. Premio Soc. Argent. de Gerontología, 1975.
- ⁴ Degrossi, O. J., Mollerach, F. E., Scornavachi, J., Almeida, C. A., Cima, M. E., Casas, O. I. de, Carneiro, L. - Valores séricos y recambio de hormonas tiroideas en el geronte. Medicina, 38: 20, 1978.
- ⁵ Mollerach, F. E., Degrossi, O. J., Scornavachi, J., Carneiro, L., Almeida, C. A., Casas, O. I. de, Cima M. E. - Modificaciones del eje hipotálamo hipófiso tiroideo en el geronte. Medicina 38: 276, 1978.
- ⁶ Carneiro, L., Scornavachi, J., Cima, M. E., Watanabe, T., Degrossi, O. J. - Valor clínico de la determinación de triiodotironina sérica. Rev. Biol. Med. Nucl. 9: 77, 1977.
- ⁷ Degrossi, O. J., Cabrejas, M. de, Watanabe, T., Carneiro, O. J. - Valor clínico de la determinación de triiodotironina sérica. Rev. Biol. Med. Nucl. 9: 77, 1977.
- ⁸ Degrossi, O. J., Cabrejas, M. de, Watanabe, T., Carneiro, L., Barmasch, M., Altschuler, N. - Kinetic studies of human thyrotropin hormone. Acta Endocrinol. Panamer. 4: 24, 1973.
- ⁹ Degrossi, O. J., Zaninovich, A. A., Carneiro, L. - Valor de las determinaciones de hormonas circulantes en el estudio del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. En "Radioinmunoanálisis", C. Libertum, Ed. Lopez Editores, Buenos Aires, 1980, pg. 265.
- ¹⁰ Degrossi, O. J., Damilano, S., Altschuler, N., Watanabe, T., Pinkas, M., García del Río, H. - Variaciones normales de la tiroxina libres sérica (T4L). Rev. Biol. Med. Nucl. 14: 53, 1982.
- ¹¹ Zaninovich, A. A., Degrossi, O. J., Pecorini, V., Gotta, H. - Relación entre la cinética de la triiodotironina y variaciones del metabolismo. Medicina, 29: 259, 1969.
- ¹² Zaninovich, A. A., Degrossi, O. J., Pecorini, V. - Changes in triiodothyronine kinetics produced by variations of serum thyroxine-binding globuline capacity in subjects without thyroxine. J. Clin. Endocrinol. Metab. 32: 509, 1971.
- ¹³ Oppenheimer, J. H., Schwartz, H. L., Surks, M. I. - Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by non-compartmental analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 319, 1975.
- ¹⁴ Oppenheimer, J. H., Schwartz, H. L., Surks, M. I. - Erratum: Revised calculation on determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by non-compartmental analysis J. Clin. Endocrin. Metab. 41: 1172, 1975.
- ¹⁵ Steel, R. G. D., Torrie, J. H. - Principles and procedures of statistics. Mc Grow-Hill Book Co. London, 1960.
- ¹⁶ Bianchi, R., Zucchelli, G. C., Giannesi, D., Pilo, H., Mariani, G., Carpo, A., Toni, M. G., - J. Clin. Endocrinol. Metab. 46: 203, 1977.
- ¹⁷ Oppenheimer, J. I., Surks, M. I. - Naturaleza, transporte en plasma y metabolismo de hormonas tiroideas. En "El Tiroideo", Werner, S. C. Ingbar, S. H., Salvat Ed., Barcelona, 1977, pg. 39.
- ¹⁸ Zaninovich, A. A., Degrossi, O. J., Casco, C. - Metabolismo periférico de la triiodotironina (T3R) reversa en el hombre. Medicina 39: 235, 1979.
- ¹⁹ Degrossi, O. J., Altschuler, N., Pinkas, M., García del Río, H., Damilano, S., Watanabe, T. Serum free thyroxine. Modification with age and in normal pregnancy. III International Congress of Nuclear Medicine and Biology, Paris, Francia, 1982.
- ²⁰ Ingbar, S. H., Braverman, L. E., Dawber, N. H., Lee, G. Y. - A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. J. Clin. Invest. 44: 1679, 1965.
- ²¹ Braverman, L. E., Dawber, H. A., Ingbar, S. H. - Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. J. Clin. Invest. 45: 12, 1966.
- ²² Oddie, T. H., Meade, T. H. (Jr), Fischer, D. H. - An analysis of published data on thyroxine turnover in human subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 26: 425, 1966.