

MECANISMOS DE ACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS*

Dr. ALFREDO JACOME ROCA**

RESUMEN

Los mecanismos de acción hormonal mas conocidos son los de las hormonas péptidas, moléculas grandes e hidrosolubles que actúan activando la adenilciclasa de las membranas para producir AMP cíclico, y los de los esteroides, que son moléculas pequeñas que entran sin dificultad y van a actuar sobre el núcleo y posteriormente regular la síntesis proteica.

Las hormonas tiroideas tienen una acción análoga a la de los esteroides, es decir, entran en la célula (por difusión o a través de un receptor), son fijadas por un citosol que está en equilibrio reversible con una fracción libre diminuta; esta se fija a receptores nucleares específicos que estimulan la transcripción de la información genética contenida en el DNA, se produce un RNA mensajero que traduce la información a las ribosomas, para la síntesis proteica. Las hormonas tiroideas son también fijadas por los receptores de las membranas internas mitocondriales y estimulan la fosforilación oxidativa. Como resultado hay mas ATP, mas energía, estímulo también de la síntesis proteica y activación de la "bomba de sodio", la cual juega un papel muy importante en la termogénesis mediada por las hormonas tiroideas. Además de los mecanismos de transcripción nuclear, de activación mitocondrial, y de activación de la "bomba de sodio", se han sugerido acciones como aminoácidos análogos de la tirosina, acciones sobre los procesos adrenérgicos, efectos sobre transporte a través de la membrana citoplasmática, o combinación de estos mecanismos. Las hormonas tiroideas tienen efectos sobre el metabolismo y el desarrollo, acciones directas e indirectas, efectos tempranos y tardíos.

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) pertenecen al grupo de hormonas periféricas (blanco o de choque) que tienen una molécula pequeña y son hidrofóbicas. Tanto la T4 como la T3 se producen en la glándula tiroides bajo el influjo de la hormona tirotrópica (TSH) tras una serie de pasos conocidos como atrapamiento o captación de yodo, oxidación y organificación del mismo, acoplamiento de las tirosinas yodadas y liberación de las hormonas tiroideas, pro-

ceso conocido en grupo como tiroxinogénesis, pero no es del caso detallarlo aquí (1). Cuando pasan a la sangre, estas hormonas sólo pueden estar en solución si se ligan a la albúmina y a otras proteínas específicas que las transportan, conocidas como globulina fijadora de tiroxina (TBG) o globulina inter-alfa y pre-albúmina fijadora de tiroxina (TBPA). (2). La vida media de las hormonas tiroideas es bastante larga (7 a 10 días), si se compara con la del cortisol (una hora) o de las

* Conferencia dictada en el Salón William Harvey, Hospital San Ignacio, Bogotá.

** Profesor Asociado de Medicina Interna e invitado de Fisiología Endocrina, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana; Jefe, Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

hormonas tróficas hipofisarias y las pancreáticas (menos de 20 minutos) o más cortas aún, las de la hormona antidiurética (ADH) y la angiotensina II.

Todos sabemos que la T3 y la T4 poseen diferentes características, no sólo moleculares (un yodo menos en la T3) sino en potencia (4 veces más en la T3), afinidad por las proteínas transportadoras (mucho menor en el caso de la T3) y rapidez de acción (mayor en la T3). Hace unos 15 años Oppenheimer (3), Sterling (4) y otros pudieron medir la fracción libre de la tiroxina (T4 libre), la cual representaba menos de la dosmilésima parte de la tiroxina total, y afirmaron que esta T4 libre era la responsable de las acciones de las hormonas a nivel celular, así como de la regulación de su propia secreción por el mecanismo de "feed back"; es decir que la fracción ligada a proteínas (más del 99%), se comportaba como macromolécula, no era más que un reservorio, y no estaba disponible a las organelas citoplasmáticas ni a la cromatina nuclear. Sin embargo la constante $T4 \rightleftharpoons T4L$ se mantiene y en condiciones normales los niveles séricos de T4 reflejan los niveles séricos de T4 L. Pero quizá lo más interesante de anotar es que la principal fuente de T3 no es el tiroides sino la propia metabolización periférica de T4, y de que probablemente la T4 actúa periféricamente convirtiéndose a T3 (5).

Es de todos conocido que las hormonas pépticas hidrosolubles en general actúan al unirse a un receptor de membrana que activa la adenilciclasa para producir adenosín monofosfato (AMP) cíclico intracelular, que a su vez también activa las proteínas Kinasas (1). Estos péptidos hidrosolubles no pueden entonces por ellos mismos entrar a la célula, sino que actúan básicamente desde afuera. Cosa contraria ocurre con los esteroides (6) que pasan la membrana, se ligan a receptores citoplasmáticos y se encaminan a la cromatina nuclear para actuar allí.

Una analogía con esta acción de los esteroides es aceptada por algunos biólogos moleculares para la hormona tiroidea activa T3.

ACCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS A NIVEL CELULAR

Muchos esfuerzos se han hecho para tratar de elucidar el mecanismo de acción de las hormonas tiroideas a nivel celular, que expliquen sus acciones sobre la termogénesis, estimulación de la síntesis proteica, y otras menos importantes como los efectos estimulantes de la síntesis de colesterol, conversión de este a sales biliares, acciones sobre el metabolismo de los carbohidratos, acción sobre algunas vitaminas, etc.. Aunque las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno sobre tejidos como el hepático y el muscular, y no lo hacen sobre cerebro, bazo y testículo, (7) ellos juegan un papel definitivo en la maduración del sistema nervioso central durante la vida fetal y primeros meses de vida, y su ausencia da lugar al marcado retardo mental que se observa en el hipotiroidismo congénito. Los principales mecanismos de acción de las hormonas tiroideas que han sido sugeridos son los de transcripción nuclear, activación mitocondrial, activación de la ATPasa dependiente de $Na^+ - K^+$ ("bomba de sodio"), incorporación a los caminos metabólicos de la tirosina, acción a través de los receptores adrenérgicos, efectos sobre la membrana citoplasmática, y combinaciones de los anteriores mecanismos (8).

INTERACCIONES DE T3 Y T4 CON LA MITOCONDRIA

Durante décadas se ha considerado a la mitocondria como un posible locus subcelular para la acción de las hormonas tiroideas, ya que la mitocondria ("un organismo dentro de otro organismo") juega un papel crucial en el metabolismo energético. La fosforilación oxidativa o respiración celular paralela al ciclo de

Krebs se realiza allí, y la oxidación de los sustratos reducidos tipo NADH por los citocromos, FAD, etc., hace que la energía producida durante el fenómeno se convierta en una forma de depósito, con la producción de ésteres fosfóricos de alta energía tipo ATP. (Fig. 1). La hidrólisis posterior de los ATP's por acción de ATP asas libera dicha energía depositada, para la estimulación de mecanismos activos de membrana en muchos tejidos, como el mecanismo de la "bomba de sodio" por ejemplo.

ca o "acoplada" a la formación de ATP; se describió la situación como la del automóvil al cual se le pisaba el acelerador con el "clutch" metido: mucho gasto de gasolina y ningún movimiento.

En el hipertiroidismo había esa analogía: mucho consumo de oxígeno con escasa producción de ATP; la atractiva teoría sin embargo encontró pronto enemigos, pues si el desacoplamiento podía explicar algunos efectos tóxicos de la T3 y de la T4, con dificultad podía explicar

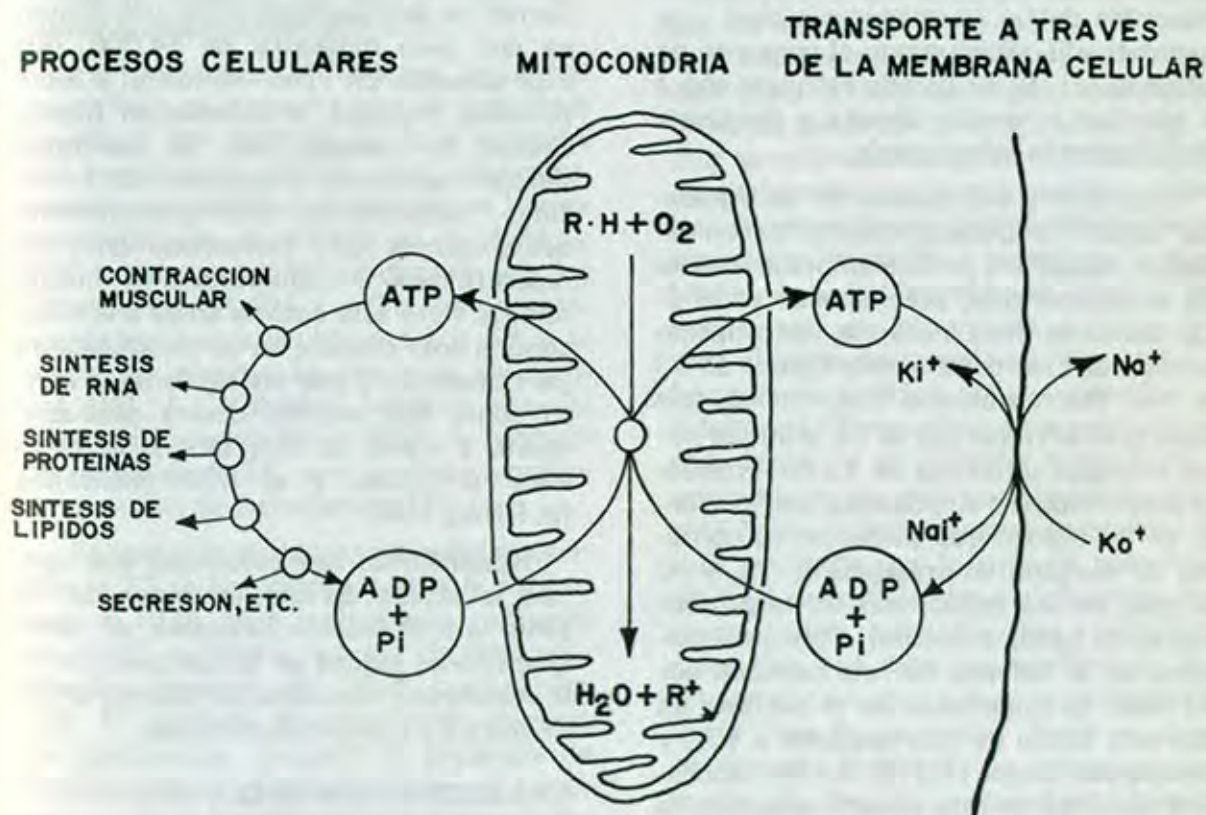


FIG. 1 - Ciclo de energía para el metabolismo oxidativo.

Se consideró entonces que las hormonas tiroideas actuaban por un "desacoplamiento" de la fosforilación oxidativa (1); algunas manifestaciones del hipertiroidismo podían explicarse si la energía de la oxidación de los sustratos (NADH) estuviese inadecuadamente liga

los efectos benéficos de las hormonas. Se adujo que en condiciones fisiológicas el desacoplamiento podía ser parcial, para que se aligerara el paso del hidrógeno por sitios donde no se producía ATP como resultado de la oxidación (por ejemplo en la flavina-adenina-dinucleótido o FAD),

mejorando de esta forma la "performance" de la fosforilación oxidativa durante el transporte de los hidrogeniones. Pero desacopladores de la fosforilación oxidativa como el dinitrofenol, no podían mimetizar muchas acciones de la T3 y de la T4. No se podían pues explicar por este mecanismo las acciones sobre el crecimiento o la conocida aceleración de la incorporación de aminoácidos (9). El desacoplamiento entonces no es suficiente explicación. La mitocondria aislada, que tiene un aspecto arrugado, se "hincha" en presencia de las hormonas tiroideas y se aumenta allí rápidamente el consumo de oxígeno (1). Se ha pasado entonces ahora a estudiar la acción directa y temprana de T3 sobre la mitocondria.

Esta teoría está basada en los siguientes datos: 1) Descubrimiento de un receptor específico en la membrana interna de la mitocondria, precisamente en el sitio donde se lleva a cabo la fosforilación oxidativa. Este componente fijador de T3 es una macromolécula lipoproteica, que tiene gran afinidad por la T3, afinidad por los análogos sintéticos de T3 directamente proporcional a su potencia, está presente en los tejidos que aumentan su consumo de oxígeno en presencia de T3, y no lo está en los tejidos que no responden (cerebro, bazo, testículo). Pero está presente en el cerebro de rata neonatal por 12 días (precisamente en el período en que este tejido de rata responde a T3), y desaparece luego. (10). 2) En la mitocondria hepática de rata tiroidectomizada, la captación de ADP mediada por un transportador está disminuída, pero se restablece a lo normal con el reemplazo fisiológico de T4. La captación de ADP es proporcional "in vitro" a la de oxígeno, y tarda 48 horas en demostrarse (11). 3) Se midió la formación final de ATP marcado en vesículas mitocondriales aisladas de ratas hipotiroideas. Se incubaban en un medio que contenía fosfato (^{32}P) y ADP no marcado. Estas mitocondrias se aislaban rápidamente después de la

inyección de T3 en las ratas atireóticas vs la inyección de un vehículo en las ratas controles. Con un mínimo de 6 ng de T3, se obtuvo aumento en la formación de ATP (12). 4) Las mitocondrias son capaces de sintetizar proteínas pues contienen DNA, y algunos de los efectos de T3 sobre la mitocondria no necesitan aumento en la actividad sintética por el núcleo celular. La T3 aumenta la incorporación de aminoácidos dentro de las proteínas mitocondriales, y en forma indirecta aumenta la respiración celular (9). Dentro de la mitocondria hay una proteína con peso molecular de 54.000, que esta presente en ratas normales e hipotiroideas tratadas, y ausente en hipotiroideas no tratadas (13). 5) En forma también indirecta, la actividad de la enzima mitocondrial alfa-glicerofosfato dehidrogenasa está aumentada en ratas hipertiroideas y disminuídas en hipotiroideas. Pero esta enzima entra a la mitocondria sólo después de ser producida en los ribosomas, y por consiguiente el efecto sobre esta enzima ocurre probablemente a través de síntesis que compromete al núcleo y al RNA mensajero (m RNA). (14).

Resumiendo, hay evidencias que apoyan la acción directa temprana de T3 sobre la fosforilación oxidativa, así como alteraciones sutiles en la composición de la membrana mitocondrial cuando se administra T3 a ratas hipotiroideas.

TRANSCRIPCIÓN NUCLEAR Y TRADUCCIÓN RIBOSOMAL

La síntesis proteica celular es estimulada por la T3 en células cultivadas y en animales de experimentación. Este fenómeno se debe probablemente a un aumento en la *transcripción* (multiplicación o reduplicación) de la información de los genes, con dependencia del DNA, lo cual produce un aumento en la formación de m RNA. Se aumenta entonces la *traducción* del mensaje a los ribosomas con estimulación de la polimerasa por estas orga-

nelas citoplasmáticas. La T3, la T4, y sus análogos sintéticos se fijan a un receptor nuclear que es una proteína cromatínica ácida no-histona. Esto correlaciona bastante bien con la presencia de dichos receptores en tejidos que responden a T3 y T4, con su ausencia en los que no responden, y con la potencia de los análogos tiroideos. Sin embargo, la correlación no es perfecta pues también existen algún número de los receptores en el cerebro (tejido que no responde), y el Triac, un análogo (casi inactivo, se fija fuertemente al receptor nuclear, aunque rápidamente desocupa el sitio (15).

La producción de algunas proteínas específicas se aumenta con las hormonas tiroideas; por ejemplo, la de la hormona del crecimiento (HGH). Las células tumorales hipofisarias cultivadas de la rata aumentan los m RNA's de la HGH, y por consiguiente su producción en las líneas celulares GH 1 y GH 3 en presencia de hormonas tiroideas. En la GH 1, la acción se efectúa en presencia de cortisol (16). La globulina hepática alfa-2u y su correspondiente m RNA se produce en presencia de T3, pero también requiere la presencia de testosterona (8).

El aumento de la transcripción nuclear por la T3 se ha criticado, pues la polimerasa de RNA, bien podría estar copiando un RNA endógeno, en vez de estar recibiendo mensajes del DNA cromatínico (8). El modelo de estudio del proceso de traducción, requiere la presencia de mitocondrias, las cuales liberan un factor que estimula la síntesis proteica por los ribosomas (9). El bloqueo de la síntesis proteica por puomicina y actinomicina-D disminuye el consumo de O₂ y el metabolismo basal de las ratas. Pero el consumo mínimo de oxígeno no se altera si se mantiene la temperatura rectal de la rata (17). Así que el aumento en la síntesis proteica no es la causante de toda la termogénesis (por aumento en el consumo de O₂) observada con las hormonas tiroideas.

EFFECTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE LA ADENOSIN TRIFOSFATASA DEPENDIENTE DE SODIO Y POTASIO (Na⁺ - K⁺ ATP ASA) DE LA MEMBRANA CITOPLASMÁTICA.

Las hormonas tiroideas estimulan la enzima Na⁺ - K⁺ - ATP asa que se encuentra en la membrana citoplasmática, llamada también la "bomba de sodio"; esto aumenta el consumo de oxígeno en cortes de hígado de rata (18) y el fenómeno puede ser inhibido por la ouavaina, un inhibidor de la Na⁺ - K⁺ · ATP asa. Las hormonas han sido administradas tanto a ratas normales como hipotiroideas antes de los estudios in vitro. Ya que aproximadamente el 40% del oxígeno consumido en muchos tejidos normales de mamíferos parece depender de transporte de sodio a través de la membrana, vgr: la "bomba de sodio", este parece ser un importante camino final para el gasto de energía en respuesta a las hormonas tiroideas. Los estudios de Edelman (18) muestran que estos efectos son debido a un número aumentado de unidades en vez de a una alteración en las moléculas enzimáticas pre-existentes. Parece probable que la síntesis aumentada de ATP asa refleja una estimulación de la transcripción nuclear, una posibilidad razonable que debe ser confirmada. Esta interpretación haría que la estimulación de la "bomba de sodio" fuese un efecto importante en vez de un mecanismo primario de la acción hormonal tiroidea (Fig. 2).

Edelman ha encontrado paralelismo entre la ocupación de los receptores nucleares, la actividad de la alfa-glicero-fosfato-dehidrogenasa de la mitocondria hepática y la actividad de la ATP asa de membrana. El efecto pico ocurre aproximadamente a las 48 horas. Parece que hay una interacción hormonal rápida entre los constituyentes de la membrana citoplasmática, no importa cuántas unida-

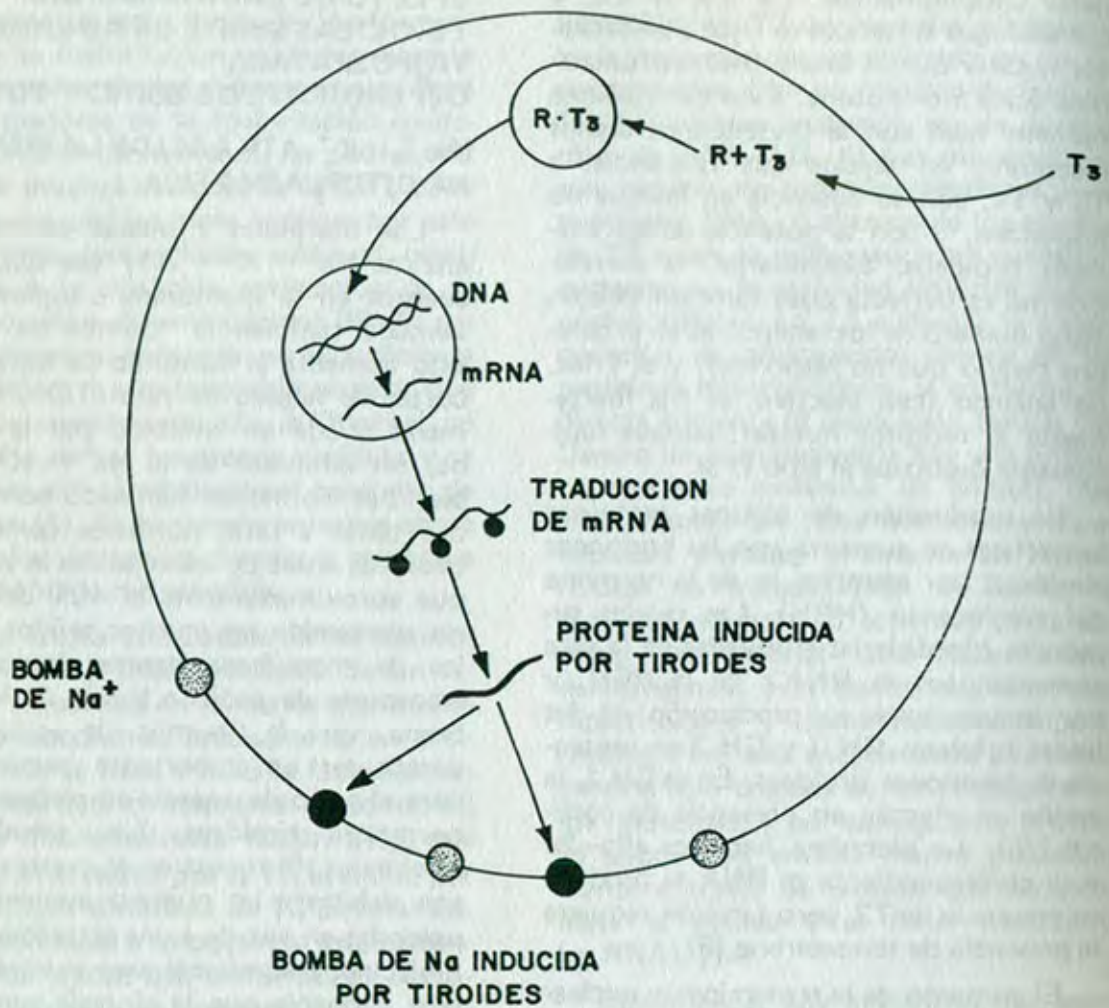


Fig. 2 — Modelo de control tiroideo de la actividad de la "bomba de sodio" por medio de la inducción del RNA y de la síntesis proteica.

des de la "bomba" estén presentes en la membrana.

EFFECTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS SOBRE PROCESOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE MEMBRANAS CELULARES

En los huesos de los embriones de pollo y en los cartílagos de ratas tiroidectomizadas, *in vitro*, la adición de hormona tiroidea mostró un aumento en la incorporación intracelular de aminoácidos (19), lo cual sugiere una acción directa de estas hormonas sobre las membranas celulares.

En las membranas citoplasmáticas purificadas de hígado de rata se han encontrado unos receptores fijadores para L-T₃, los cuales son estereoespecíficos pues discriminan la D-T₃, cosa que no es fácilmente observable en los receptores cromatínicos. Las hormonas tiroideas favorecen la captación de 2-deoxiglucosa y de aminoácidos no-metabolizables por los timocitos de rata, y este fenómeno no es bloqueado por los inhibidores de la síntesis proteica, mostrando su independencia de este proceso y de los efectos sobre el núcleo (20).

INTER-RELACIONES ENTRE HORMONAS TIROIDEAS, CATECOLAMINAS Y RECEPTORES BETA ADRENERGICOS

Algunas de las manifestaciones del hipertiroidismo se parecen a las de la hiperactividad simpaticomimética, y ellas pueden ser controladas por betabloqueadores. En ratas hipertiroides se han encontrado aumento en el número de receptores beta adrenérgicos de la membrana cardíaca (21).

Esto no se ha observado en los lipocitos, donde mas bien hay un aumento en la actividad de la adenil-ciclase (estimulada por las catecolaminas) de acuerdo al estado tiroideo: la lipólisis está en proporción a la acumulación de AMP cíclico (22). Entonces, las hormonas tiroideas modulan la amplificación de la señal beta-adrenérgica a nivel de la membrana celular.

ACCIONES COMO AMINOACIDOS ANALOGOS DE TIROSINA

Tanto la T3 como la T4 se incorporan dentro de fracciones de vida corta de organismos en desarrollo. El aumento en la síntesis y degradación proteica modulada por las hormonas tiroideas podrían resultar de sus acciones como aminoácidos análogos. Estas hormonas también llenan muchos de los criterios para ser precursores de los neurotransmisores adrenérgicos (se encuentran en los nervios adrenérgicos periféricos, entran el cerebro por un mecanismo de saturación, se distribuyen regionalmente en forma diferencial, se concentran en gran cantidad y se metabolizan en las sinaptosomas, producen alteraciones de conducta y tienen efectos adrenérgicos periféricos (23, 24).

Resumiendo, la mayor posibilidad para explicar la acción de las hormonas tiroideas es la de que haya una respuesta integrada, con mecanismos múltiples en vez de únicos de acción. Los efectos sobre la

membrana citoplasmática y la membrana interna mitocondrial pueden representar acciones primarias o iniciadoras. La fijación a la cromatina nuclear parece razonablemente relacionada a sus importantes efectos anabólicos los cuales sólo se evidencian después de un período de espera, y la misma deducción parece plausible para la incorporación de la hormona en los sitios tirosínicos en las moléculas proteicas de los sinaptosomas cerebrales. Tales efectos serían esenciales para el crecimiento normal, manteniendo la diferenciación celular. Estos son básicamente efectos tardíos y sostenidos, mas bien que acciones iniciadoras o inmediatas. La activación del metabolismo energético mitocondrial sería responsable de los primeros efectos observados, tales como el aumento en el consumo de O₂ que se ve en pocas horas después de la inyección en bolo de T3 en pacientes mixedematosos (25).

Hablaríamos entonces de acciones a nivel metabólico y a nivel de desarrollo, de efectos tempranos y efectos tardíos.

Un modelo para mostrar las acciones de las hormonas tiroideas en las células blanco de sus efectos se observa en la figura 3. Esta secuencia de eventos es similar para T3 o para T4. El T3 dentro de un círculo es hormona libre que es transportada dentro de la célula o bien se difunde, y se liga a un citosol proteico fijador. (CBP).

En vez de translocarse dentro del núcleo, el complejo CPB-T3 está en equilibrio reversible con una fracción diminuta de T3 intracelular no ligada que puede interaccionar con las proteínas fijadoras en los locus efectores, el núcleo y la mitocondria. Hay mas de 20 millones de sitios primarios en el citosol de los hepatocitos de rata, de aquí que muchas moléculas de CPB no tienen un T3 ligado.

Hay un receptor en la membrana citoplasmática, pero la importancia relativa de la entrada de la hormona por difu-

sión o a través de un receptor no está dilucidada (fig. 3).

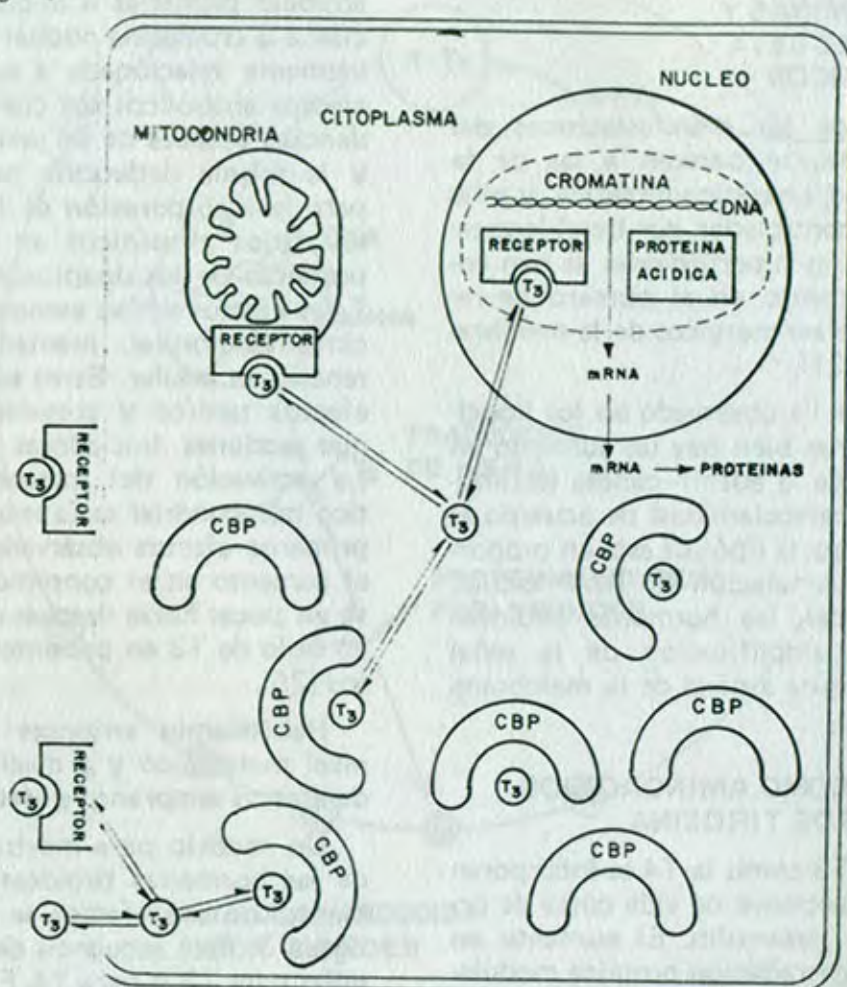


FIG. 3 — Modelo de la acción de las hormonas tiroideas sobre las células blanco.

SUMMARY

MECHANISMS OF ACTION OF THYROID HORMONE

The better known mechanisms of hormonal action are those of the large molecule, hydrosoluble peptide hormones that act through a membrane receptor that activates adenyl-cyclase to produce cyclis AMP, and those of the small molecule, hydrophobic steroid hormones that easily enter the cell and go to act at the nuclear level primarily. Thyroid hormones have an action that is analogous to the latter hormonal group, with some important differences. They enter the cell either by diffusion or by a carrier-mediated transport. In cytoplasm, T3 is bound by a cytosol-binding protein, (CPB) and the CPB - T3 complex is in equilibrium with a minute moiety of T3, which is bound by receptors in the nucleus and in the mitochondrial inner membrane, site of the oxidative phosphorylation. At the nucleus, thyroid hormones induce a transcription of DNA's that produce m RNA that translate into ribosomes a message that stimulates specific protein synthesis.

The increase in "sodium pump" action seems to be a major effect rather than a primary site of action; this effect is responsible in good part for thyroid-induced thermogenesis. Additional actions have been suggested as aminoacid analogues at the tyrosine pathways on the adrenergic processes, on transport through cell membrane, or a combination of mechanisms. Thyroid hormones have effects on metabolism and development, direct and indirect actions, early and late effects.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Jácome-Roca A.: Fisiología Endocrina, Editorial el Ateneo, Buenos Aires, 1979. pp. 2-3 y 38-47.
- (2) Jácome-Roca A.: Fisiología Tiroidea, yodocinética, síntesis, transporte y efectos de las hormonas tiroideas, en A. Jácome (Ed.). La tiroidología en Colombia. Soc. Col. Endocrinol. Bogotá, 1979 pp. 9-19.
- (3) Oppenheimer JH, Squelc R., Surks MI, Haner H: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Clin Invest 1963. 42: 176-179.
- (4) Sterling K, Brenner MA: Free thyroxine in human serum, simplified method with the aid of magnesium precipitation. Clin Invest 1966. 45: 153.
- (5) Jácome-Roca A.: Terapéutica para el hipertiroidismo; nuevas observaciones en fisiopatología tiroidea. Rev. Soc. Colomb. Endocrinol. 1979. 12: 3-4.
- (6) Chan L, O'Malley B.W.: Steroid hormone action, recent advances, Ann Intern Med 1978. 89: 694-701.
- (7) Ingbar SH, Woeber KA: The thyroid gland. En R. H. Williams, Textbook of Endocrinology, W. B. Saunders, Philadelphia, 1974. pp. 95-232.
- (8) Sterling K: Thyroid hormone action at the cell level. N Eng J Med 1979. 300: 117-123 y 173-177.
- (9) Sokoloff L, Kaufman S, Campbell PL et al: Thyroxine stimulation of aminoacid incorporation into protein, localization of stimulated step. J. Biol Chem 1963. 238: 1432-1437.
- (10) Sterling K, Milch PO, Brenner MA et al: Thyroid hormone action, the mitochondrial pathway. Science 1977. 996-999.
- (11) Babior BM, Creagan S, Ingbar SH et al: stimulation of mitochondrial adenosin diphosphate uptake by thyroid hormones. Proc Natl Acad Sci USA. 1973. 70: 98-102.
- (12) Portnay GI, Mc Clendon FD, Bush JE et al: The effect of physiological doses of thyroxine on carrier - mediated ADP uptake by liver mitochondria from thyroidectomized rats. Biochem Biophys Res Commun 1973. 55: 17-21.
- (13) Clot JP, Bandry M, Bouhmik J: Liver mitochondria in the cloramphenicol-treated rat, similarities with thyroidectomy. Biochimie 1975- 57: 77-83.
- (14) Lee YP, Takemori AE, Lardy H: Enhanced oxidation of alfa-glycerophosphate by mitochondria of thyroid fed rats. J Biol Chem 1959. 234: 3051-3054.
- (15) Tata JR, Widnell CC: Ribonucleic acid synthesis during the early action of thyroid hormones. Biochem J 1966. 98: 604-620.
- (16) Samuels HH, Horwitz ZD, Stanley F et al: Thyroid hormone controls glucocorticoid action in cultured GH 1 cells. Nature 1977. 268: 254-257.
- (17) Bilder GE, Denks WD: Puromycin, a questionable drug for studying the mechanism of thyroid calorogenesis in vivo. Science 1974. 185: 1060-1061.
- (18) Edelman IS: Thyroid thermogenesis N Eng J Med 1974. 290: 1303-1309.
- (19) Adamson LF, Ingbar SH: Selective alteration by triodo-thyronine of aminoacid transport in embryonic bone. Endocrinology. 1967. 81: 1362-1371.

- (20) Segal J, Schwartz H, Gordon A: The effect of triiodothyronine of 2-deoxy-D (1 - 3H) glucose uptake in cultured chick embryo heart cells. *Endocrinology* 1977. 101: 143-149.
- (21) Williams LT, Lefkowitz RJ, Watanabe AM et al: Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *J Biol Chem* 1978. 253: 671-678.
- (22) Malbon CC, Moreno F J, Cabelli RJ et al: Fat cell adenylate cyclase and beta-adrenergic receptors in altered thyroid states. *J Biol Chem* 1978. 253: 671-678.
- (23) Dratman MB, Richter ME, Lynch HA: Incorporation of thyroxine carbon in protein fractions of *Rana Catesbiana* nervous septum, liver and tail. *Endocrinology* 1970. 86: 217-224.
- (24) Dratman MB, Crutchfield FL, Axelrod J. et al: Localization of triiodothyronine in nerve ending fractions of rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976. 73: 941-944.
- (25) Blackburn CM, Mc Conahey WM, Keating FR et al: Calorigenic effects of single intravenous doses of L - Triiodothyronine and L - thyroxine in myxedematous persons. *J. Clin Invest* 1964. 33: 819-824.

SOCIEDAD COLOMBIANA DE ENDOCRINOLOGIA

XVII REUNION ANUAL

TRIGESIMO ANIVERSARIO

Bucaramanga, 22 al 24 de Noviembre de 1980

Sede: CLUB CAMPESTRE

Conferencistas Invitados:

Doctores Eric Reiss y Lawrence M. Fishman, del Servicio de Endocrinología del Hospital de la Administración de Veteranos de Miami, Fl. — Doctor, Albert E. Renold. Presidente de la Federación Internacional de Diabetes.

Temas:

**PARATHORMONA, CORTICOIDES, DIABETES
MELLITUS, TRABAJOS LIBRES**