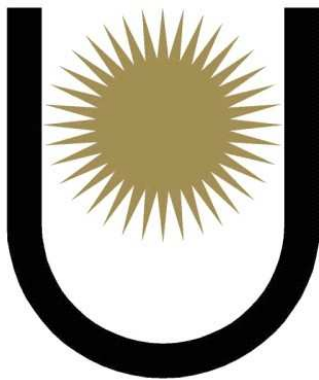
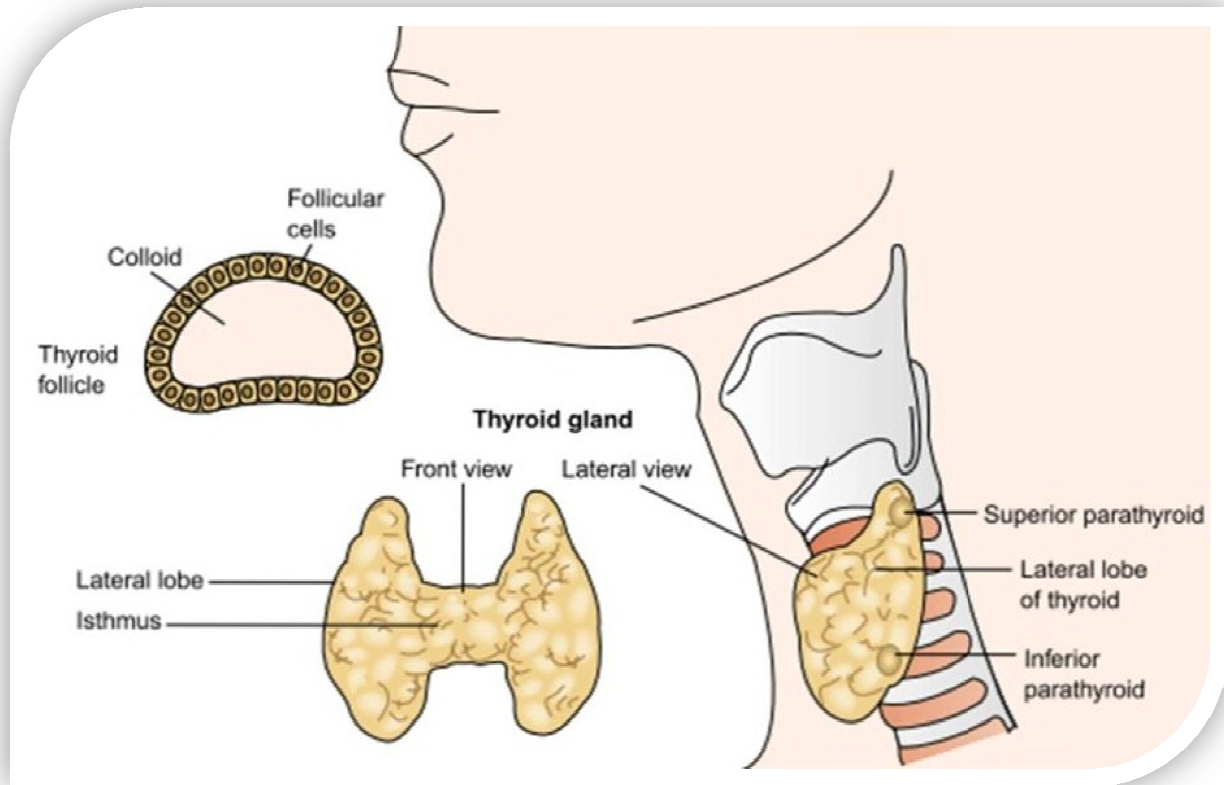


Hormonas Tiroideas

Edición 2010



Universidad Nacional del Nordeste

Facultad de Medicina

Cátedra de Bioquímica

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) son formadas y secretadas por las glándulas tiroideas. Estas hormonas juegan un rol importante en la vida y desarrollo humano, el cual varía en las diferentes etapas de la vida. Así en la infancia promueven el crecimiento y la maduración del sistema nervioso central, mientras que en la etapa adulta regulan el metabolismo de todos los órganos y sistemas. Además, no menos importante es la gran frecuencia de patologías que se producen a consecuencia en las anomalías de la acción de estas hormonas.

Brandan, Nora C.

Profesora titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Llanos, Isabel Cristina

Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Rodríguez, Andrea N.

Ayudante Alumna por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Ruiz Díaz, Daniel Alberto Nicolás

Médico. Colaborador

INTRODUCCIÓN

La función primaria de la glándula tiroides es la síntesis y liberación de dos hormonas, la Triyodotironina (T_3) y la Tiroxina (T_4). Las hormonas tiroideas cumplen funciones muy importantes durante el desarrollo, interviniendo en la maduración de muchos tejidos, como el sistema nervioso central, el hueso o el intestino; además en el individuo adulto contribuye al mantenimiento de la función de casi todos los tejidos. La ausencia completa de secreción tiroidea determina a menudo un descenso metabólico del 40 - 50 % por debajo de lo normal, mientras que la secreción excesiva incrementa el metabolismo hasta un 60 - 100 % por encima de lo normal. Alrededor del 93% de las hormonas tiroideas liberada por la glándula tiroidea corresponde normalmente a la T_4 , y sólo el 7% es T_3 .

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello, por debajo del cartílago cricoides. Tiene la forma de una mariposa y consta de 2 lóbulos adosados a los lados de la tráquea y la laringe, que están unidos entre sí por el istmo. En ocasiones sobre el istmo, hay una prolongación que constituye el lóbulo piramidal. La simetría de la glándula no es rigurosa, a veces el lóbulo derecho puede ser ligeramente mayor que el izquierdo, y en ocasiones más raras, ocurre a la inversa (ver figura

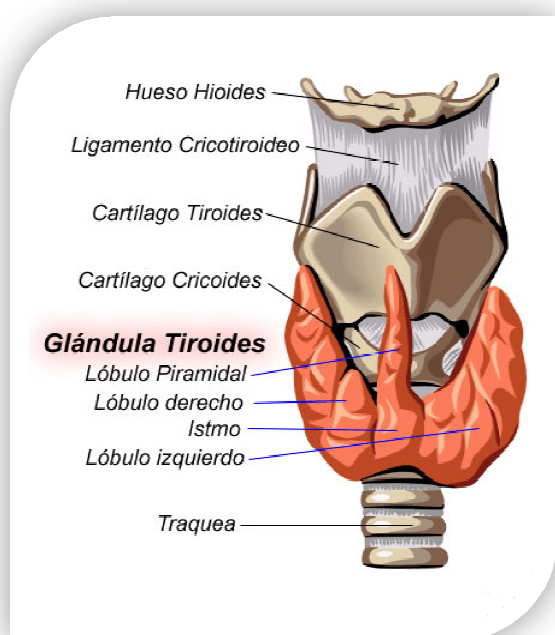


Figura 1: Glándula Tiroides. Anatomía y Localización

1). En la persona adulta, la glándula tiroides pesa alrededor de 20 gramos y cada uno de los lóbulos mide 4 x 2 x 2 cm. Posee un rico aporte vascular: Dos arterias tiroideas superiores derivadas de la arteria carótida externa, y dos arterias tiroideas inferiores procedentes de los troncos tirocervicales de las arterias subclavias. La inervación la aporta el nervio vago y el plexo simpático, que parecen regular el riego sanguíneo hasta la glándula.

Embriológicamente, la glándula tiroides comienza a desarrollarse en la base de la lengua. Las células que posteriormente constituirán la glándula, van descendiendo hasta que alcanzan su sitio definitivo en el cuello. Esto ocurre muy precozmente, ya que alrededor de la tercera semana del embarazo, comienza la emigración de las células que han de constituir la tiroides.

Aproximadamente a los 30 días del desarrollo del embrión, aparece como una estructura con dos lóbulos, y a los 40 días se interrumpe la conexión que existía con la base de la lengua, atrofiándose y desapareciendo este hilo de unión. En la 8ª semana empieza a reconocerse la estructura tubular que caracteriza al tejido glandular, y es capaz de sintetizar y secretar hormonas tiroideas bajo la influencia de la hormona estimulante de la tiroides fetal alrededor de la semana 11 o 12 de embarazo. En esta etapa embriológica se considera que las hormonas tiroideas fetales son decisivas para el ulterior crecimiento y desarrollo fetales del esqueleto y el SNC.

Desde el punto de vista histológico la glándula tiroides se compone de un elevado número de folículos cerrados (100 a 300 micrómetros de diámetros) rellenos de una sustancia secretora denominada coloide y revestidos de células epiteliales cúbicas llamadas tirocitos. Junto a estas células foliculares pueden identificarse, por sus características tintoriales, otro tipo de células denominadas células C o parafoliculares, secretoras de la hormona calcitonina.

En el material coloide, secretado por los tirocitos se encuentra una glucoproteína llamada tiroglobulina, principal componente de esta sustancia, sobre la cual se produce parte de la formación de las hormonas tiroideas.

SINTESIS DE HORMONAS TIROIDAS

La síntesis de las hormonas tiroideas requiere la presencia de cuatro elementos fundamentales:

- 1) **Yodo:** La formación de hormonas tiroideas en cantidades normales requiere de un adecuado aporte exógeno de yodo (ver cuadro 1). De una manera algo arbitraria se considera que el requerimiento mínimo de yodo en la dieta es de 100 µg por día para evitar carencias. La vía principal de incorporación es a través de la ingesta provista por la dieta. El yodo es absorbido en el intestino delgado proximal tanto en forma orgánica como inorgánica. La liberación del yoduro tras hidrólisis enzimática se completa posteriormente en el hígado y riñón. Así, el yoduro forma parte del denominado pool del yoduro del fluido extracelular. Dicho yoduro a su paso por el torrente circulatorio se une a proteínas séricas, en especial a la albúmina; es captado por el riñón, la tiroides, las células gástricas, las glándulas salivales y la glándula mamaria lactante. Esta última tiene importancia porque cataliza la transferencia de yoduro hacia la leche, poniendo de esta manera, el anión a disposición del recién nacido lactante, quien puede entonces sintetizar sus propias hormonas tiroideas.

De esta manera en la circulación sanguínea existe yodo orgánico e inorgánico. El 66% del yoduro circulante se excreta por el riñón, mientras que el 33% restante es captado por la tiroides en forma inorgánica, incorporándose luego en forma organificada a las hormonas tiroideas.

En los lugares alejados del mar, se adiciona yodo a la sal de mesa para compensar el déficit. Una porción menor del yodo utilizado proviene del proceso catabólico de deshalogenación al que son sometidas las hormonas tiroideas en los distintos órganos de la economía. Para la formación de cantidades normales de hormona tiroidea, la glándula requiere incorporar de 60 a 75 µg diarios de yoduro, una

proporción 20 a 40 veces superior a la plasmática.

El yodo no utilizado se elimina por heces y en mayor cantidad por excreción renal como ya se comentó, de tal manera que la cantidad de yodo urinario es igual al de la dieta, existiendo un balance entre ingreso/egreso de yodo, bajo condiciones de un aporte adecuado. Lo que nos permite concluir que el yodo dietario es igual a la yoduria, dato útil a la hora de realizar estudios poblacionales.

Este fenómeno de concentración de yoduro (intratiroideo fundamentalmente) requiere un transporte activo en contra de un gradiente electroquímico de yoduro y por ende la existencia de un transportador. Dicho transporte (absorción/captación) tiene lugar en la zona basolateral del tirocitos, sitio de localización del transportador de yoduro conocido como NIS Na^+/I^- Symporter (ver más adelante "Transporte transmembrana del Yoduro").

Tabla 1. Recomendaciones diarias de Yodo

Adultos	150 µg / día
Niños	90-120 µg / día
Embarazadas	200 µg / día

- 2) **Tiroglobulina (TG):** es una glicoproteína constituida por dos subunidades, con un peso molecular total de 660 kDa. Posee 134 residuos de tirosina de las cuales 18 participan de la biosíntesis hormonal. El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 8.

La TG se forma en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células foliculares de la tiroides. Durante su paso por el aparato de Golgi, es glicosilada progresivamente, llegando a contener un 10% en azúcares de su peso total. Las moléculas de TG glicosiladas se empaquetan en vesículas exocíticas, saliendo así del aparato de Golgi. Estas vesículas se fusionan con la membrana

apical que bordea a la luz folicular, liberando su contenido al mismo (hacia el coloide). La concentración sérica normal de TG es de 6 ng/mL.

Como se verá; ésta TG secretada hacia el coloide sufre un proceso de yodación, etapa necesaria en la formación de las hormonas tiroideas. De tal manera que la TG yodada, que contiene radicales, como la monoyodotirosina (MIT), diyodotirosina (DIT), y tetrayodotironina o tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃) incorporados por enlaces peptídicos en la cadena proteica de la TG, se almacena en el coloide constituyendo una importante reserva de las dos hormonas. Por lo que en condiciones de ingestión adecuada de yodo se almacena suficiente TG yodada en la tiroides humana para asegurar al organismo cantidades adecuadas de hormonas tiroideas durante aproximadamente 100 días, aunque faltase totalmente el aporte de yoduro, esencial para su síntesis.

- 3) **Tiroperoxidasa (TPO):** La peroxidasa tiroidea es una hemoproteína glicosilada (10% de hidratos de carbono), unida a la membrana apical del lado extracelular de los tirocitos, es decir del lado luminal, en relación con el material coloide.

Esta proteína con actividad enzimática cataliza dos tipos de reacciones y en etapas sucesivas: primero la incorporación del yodo a los grupos tirosilos de la TG para la obtención de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Segundo, es la responsable del acoplamiento de un MIT y un DIT para originar la T₃ o acoplamiento de dos DIT para formar T₄.

El yoduro captado por la glándula tiroides debe ser oxidado antes de poder actuar como agente yodante en la síntesis de estas hormonas. Esta oxidación la cumple la TPO utilizando peróxido de hidrógeno (H₂O₂) como segundo sustrato.

- 4) **Peróxido de hidrogeno (H₂O₂):** Generado por las enzimas llamadas Oxidasas

Tiroideas 1 y 2 (ThOX₁ y ThOX₂; también conocidas como DUOX o LNOX). Estructuralmente son dos glicoproteínas con masas moleculares de 180.000 y 190.000 Da., pertenecientes a la familia de las NADPH oxidasas y que se encuentran localizadas mayoritariamente en el citoplasma celular y en una pequeña proporción en la superficie externa de la membrana plasmática apical del tirocito, cercanas a la tiroperoxidasa. El H₂O₂, aceptor de electrones, facilita la oxidación del yoduro para su unión a la tirosina en forma de yodonio (I⁺) y el acoplamiento de los aminoácidos yodados merced a la acción de la TPO. El sistema enzimático de NADPH oxidasa utilizaría a los piridin nucleótidos reducidos como dadores de hidrógeno.

TRANSPORTE TRANSMEMBRANA DEL YODURO

La captación de yoduro por los tirocitos es un primer paso crucial en la síntesis de las hormonas tiroideas; y debido a que la concentración de yodo en el plasma es muy baja, se precisa que la célula tiroidea disponga de proteínas para concentrar las cantidades necesarias de este elemento, por tal motivo, en estas células están presentes dos transportadores de yoduro, que se reconocen como participantes fundamentales de este proceso biosintético.

El transporte de yodo es un proceso activo que depende de la existencia de un gradiente de sodio a través de la membrana basal de la célula tiroidea, de modo que el transporte de dos iones de sodio provoca la entrada de un átomo de yodo contra un gradiente electroquímico. Este proceso, denominado "atrapamiento del yodo", se consigue mediante la acción de una proteína de la membrana, el cotransportador de I⁻/Na⁺ o NIS. El NIS también transporta **TcO₄**, **ClO₄** y **SCN**. La afinidad del NIS por el yodo es muy superior a la que presenta en relación con otros aniones inorgánicos, como el bromuro o el cloruro, lo que explica a su vez la selectividad del mecanismo del transporte tiroideo.

El NIS es una glicoproteína intrínseca de la membrana plasmática, ubicado en la zona basolateral de la misma, perteneciente a la familia de transportadores de solutos SLC5A (ver tabla 2), que en los tirocitos cataliza el transporte activo de yoduro mediante el acoplamiento de la translocación de sodio hacia el interior de la célula (a favor de su gradiente electroquímico) con la translocación simultánea de yoduro también hacia el interior de la célula (pero en contra de su gradiente electroquímico). La energía necesaria es provista por la actividad de la Na^+/K^+ adenosina trifosfatasa (Na^+/K^+ ATPasa) que desplaza al sodio (hacia afuera) y al potasio (hacia adentro) en contra de sus gradientes electroquímicos.

Actualmente está claro que NIS se expresa en varios tejidos, además de la presente en la glándula tiroides, entre los que se encuentran las glándulas salivales, células de la mucosa gástrica, células del cuello uterino, mama lactante y placenta; en donde además su expresión se regula de maneras diferentes. Así, bajo condiciones fisiológicas, la glándula tiroides, las glándulas salivales y células de la mucosa gástrica muestran acumulación constitutiva de yodo mediada por NIS. En cambio, en la glándula mamaria se expresa funcionalmente sólo durante el embarazo tardío y la lactancia.

Tabla 2. Transportadores de Solutos. Familia SLC5A.

A1	<ul style="list-style-type: none">• Cotransportadores $\text{Na}^+/\text{glucosa}$
A2	<ul style="list-style-type: none">• Cotransportador $\text{Na}^+/\text{glucosa}$ de baja afinidad
A3	<ul style="list-style-type: none">• Transportador $\text{Na}^+/\text{mioinositol}$
A4	<ul style="list-style-type: none">• Simportador de prolina dependiente de Na^+
A5	<ul style="list-style-type: none">• Na^+/I^- Symporter
A6	<ul style="list-style-type: none">• Transportador de multivitaminas dependiente de Na^+

Un mecanismo importante a conocer en la regulación del transporte del yoduro es el que se encuentra relacionado estrechamente a las variaciones del aporte dietético del yodo: Niveles bajos de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación del yoduro. Niveles elevados suprimen la expresión del NIS y la captación del yoduro. Pero también se ha establecido que este

cotransportador se encuentra regulado hormonalmente por la hormona estimulante de la tiroides o TSH.

El pasaje del yoduro al material coloide es mediado por un segundo transportador denominado Pendrina (PDS), una glicoproteína localizada sobre la zona apical de la membrana plasmática de las células foliculares de la tiroides, funcionando como un facilitador de la transferencia apical de yoduro al lumen folicular. La pendrina está codificada por el gen llamado PDS que se localiza en el cromosoma 7q33-31.1, que contiene 21 exones que codifican una proteína de 780 aminoácidos.

Además de la pendrina, se ha identificado un tercer transportador proteico, denominado "Transportador Apical de Yoduro". Esta proteína también transporta ácidos grasos de cadena corta, pero la relación entre los ácidos grasos y el transporte apical de yoduro todavía no está aclarada.

ETAPA DE SÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Conocidas las necesidades de yodo dietario, su mecanismo de transporte transmembrana, de la presencia de la tiroglobulina y su rol, de la participación de algunas enzimas como la TPO y las ThOX, se describe a continuación la secuencia en la síntesis de las hormonas tiroideas:

- I. **Captación:** es el transporte del yoduro (I^-) activamente mediante la proteína NIS, que concentra el yoduro en el interior de los tirocitos. Este yoduro transportado, proveniente del extracelular, constituye lo que se conoce como *yodo del primer pool* en el interior del tirocito.
- II. **Transporte:** del yoduro del primer y segundo pool (ver más adelante) desde la membrana basal a la membrana apical del enterocito, y la consiguiente salida del ion al coloide mediante la PDS, localizada en la membrana apical.
- III. **Oxidación:** el yoduro es oxidado (donde participa el H_2O_2) mediado por la acción de la enzima tiroxidasa (Thox). Esta se ubica en la membrana apical de la célula como se

- ha comentado, y oxida el yoduro (I^-) en yodonio (I^+).
- IV. **Yodación:** El yodonio se incorpora a la TG mediante la tiroperoxidasa (TPO), para producir las yodotirosinas hormonalmente inactivas. Se forman las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT).
- V. **Acoplamiento:** de las yodotirosinas para formar las yodotironinas hormonalmente activas, que son las T_4 (acoplamiento de dos DIT) y T_3 (acoplamiento de MIT más DIT). En este proceso de acoplamiento también participa la TPO.

- VI. **Captación:** el coloide del lumen folicular es captado en pequeñas gotitas por dos procesos: macropinocitosis a través de la formación de pseudópodos de la membrana apical (endocitosis) y la micropinocitosis de pequeñas vesículas que se forman en la superficie apical.
- VII. **Ruptura:** seguido de la endocitosis, las vesículas endocíticas se fusionan con lisosomas, y se produce un proceso de proteólisis y degradación de TG, catalizado por catepsina D y por tiol proteasas, las cuales son activas al pH ácido de los lisosomas. Mediante esta acción se liberan MIT, DIT, T_4 y T_3 de la TG, tras la ruptura de los enlaces peptídicos que mantienen estas yodotirosinas y yodotironinas con la TG. Las hormonas tiroideas, dentro del lisosoma, pasan luego al citosol y posteriormente al plasma. Este mecanismo, aún permanece incierto, pero posiblemente esté involucrado el transportador MCT8 en la salida de estas hormonas desde los fagolisosomas al citosol y del tirocito hacia la circulación general.

ETAPA DE SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDAS

Las hormonas tiroideas formadas tras el acoplamiento se almacenan en el coloide presente en el lumen de los folículos tiroideos unidas a la TG. Las hormonas para poder ser liberadas a la circulación sistémica la tiroglobulina debe ser internalizada hacia el interior del tirocito, y de aquí, luego pasar a la sangre:

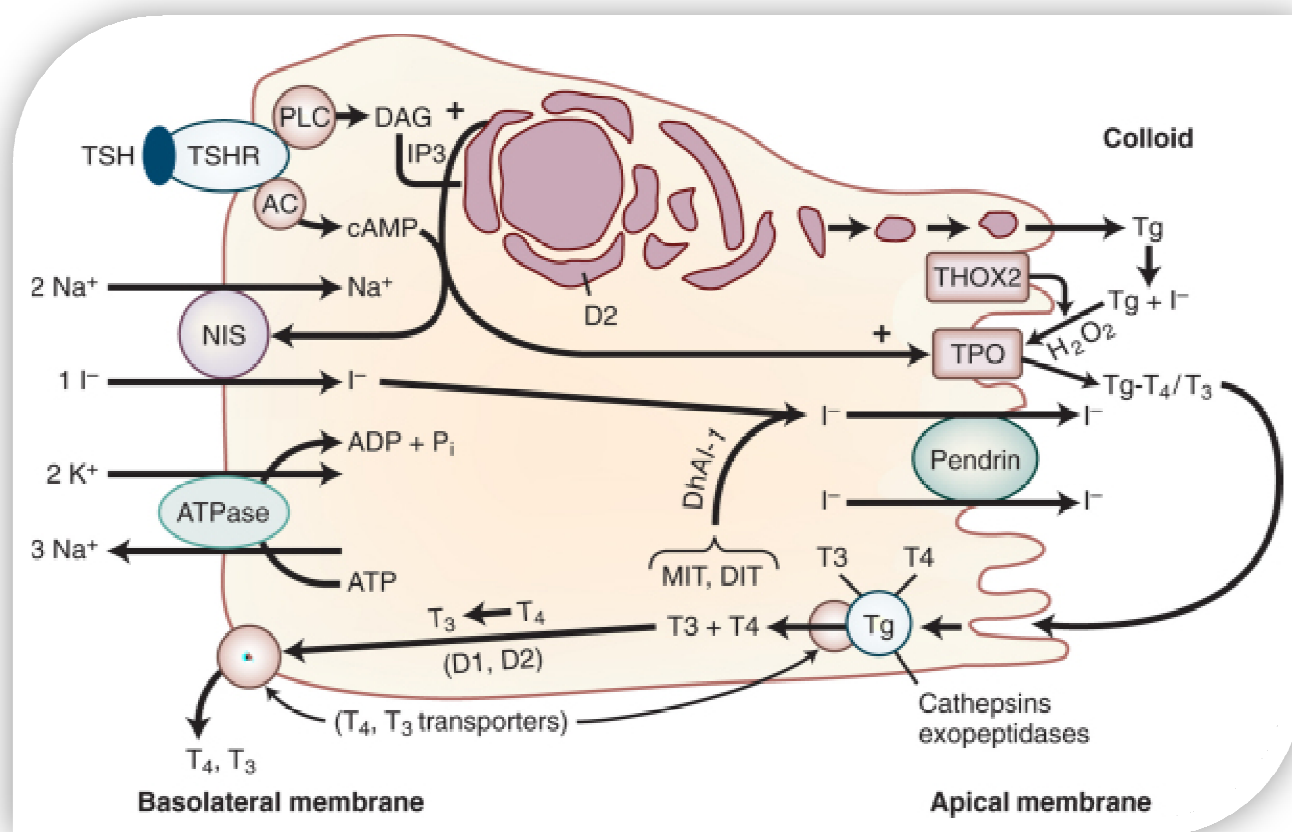


Figura 2. Síntesis-Secreción de Hormonas Tiroideas

Las yodotirosinas MIT y DIT liberadas de la TG sufren un proceso de deshalogenación por la acción de enzimas deshalogenasas (Dhal), presentes en el citosol de los tirocitos (es importante hacer notar que estas enzimas son diferentes de las que actúan sobre el yodo unido a las yodotironinas T₄ y T₃), de esta manera el yodo separado de las tirosinas es reciclado, el cual constituye el yodo del segundo pool, este junto con el del primer pool comienzan un nuevo ciclo de síntesis hormonal. Este proceso de generación de yoduro intracelular mediante la deshalogenación es uno de los mecanismos desarrollados para ahorrar yodo, siendo esto cuantitativamente importante en situaciones de carencia de yodo.

Actualmente se sabe que no toda la TG internalizada es degradada, 10% pasa por transcitosis directamente al plasma, merced a la acción de la megalina, una proteína integral de membrana que actúa como receptor endocítico, que se expresa en la superficie apical del tirocito del lado del lumen folicular. Estructuralmente la megalina pertenece a la familia de las lipoproteínas de baja densidad, que contiene cuatro dominios de unión a ligando, consistentes en repeticiones ricas en cisteína, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático. Durante la transcitosis parte de la megalina complejada con la TG también pasa al plasma.

La yodotironina secretada en mayor cantidad por la glándula tiroidea es la T₄, pero aquella T₃ liberada desde esta glándula en parte proviene de la síntesis de esta hormona y en parte de la transformación, por desyodación de la T₄ a T₃, mediante la acción de las Desyodinasas tipo 1 y 2. (ver producción extratiroidea de T₃)

TRANSPORTE PLASMÁTICO Y DISTRIBUCIÓN TISULAR DE LAS HORMONAS TIROIDAS

La T₃ y T₄ circulan en sangre en su mayor parte unidas a proteínas plasmáticas. Son tres las principales proteínas séricas encargadas del transporte: la Albúmina, la Globulina de unión a la tiroxina (TBG) y la Transtiretina (TTR o TBPA). Como consecuencia de la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas séricas se consigue

aumentar las reservas de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y, quizás, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones hísticas (evitando el exceso en los tejidos). Estas tres proteínas se producen en el hígado y las oscilaciones en su síntesis y degradación, así como, alteraciones en su estructura, producen cambios en las concentraciones de HT en plasma. La producción de TBG, por ejemplo, está bajo el control de los estrógenos, por lo que hay aumentos de TBG y de las concentraciones de T₄ y T₃ en mujeres que reciben anticonceptivos orales y en el embarazo. La TTR se origina en el hígado y en los plexos coroideos y se ha implicado en el mecanismo de entrada de T₄ en el sistema nervioso central.

La T₄ se une a TBG en un 70%, a la albúmina en un 20% y a TTR en un 10%. La T₃ se une principalmente a TBG (80%), y el resto a albúmina y TTR. Pero, puesto que la T₄ se une a las proteínas plasmáticas con una afinidad 10 veces mayor que la T₃ su tasa de aclaramiento metabólico es más lento, por lo tanto la vida media de T₄ es mayor (7 días) que la vida media de T₃ (menos de 24 hs).

La hormona unida a proteínas está en equilibrio reversible con una pequeña fracción no unida o "libre". Sólo la hormona libre está biológicamente disponible para los tejidos. Por consiguiente, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo están dirigidos al mantenimiento de las concentraciones normales de hormonas libres.

PRODUCCIÓN EXTRATIROIDEA DE T₃

De las hormonas tiroideas, la T₄ es en comparación con la T₃, la que en mayor cantidad se secreta desde la glándula tiroidea. Sin embargo, la T₃ es de las 2 hormonas la que posee mayores efectos a nivel de los tejidos periféricos, por lo cual esta sería la verdadera hormona, o la forma activa, considerándose a la T₄ como una pro-hormona, la que por desyodación se convertiría en T₃.

Se conocen tres enzimas denominadas Desyodasas (D₁, D₂ y D₃), capaces no sólo de catalizar la desyodación de T₄, sino de las yodotironinas menos yodadas. Se diferencian entre sí por los tejidos en

los que predominan, su preferencia por sustrato, requerimientos de cofactores, características cinéticas, y sensibilidad a diferentes inhibidores. Recientemente se han caracterizado y clonado los genes que codifican estas tres enzimas en varias especies. En seres humanos, el gen de D₁ está localizado en el cromosoma 1p32-33; D₂ se encuentra en el 14q24.2-q24.3; y D₃ se ubica en 14q32.

La **Desyodasa 1** cataliza la conversión de T₄ a T₃, y la conversión de T₃ a T₂. Se sugiere que esta selenoproteína juega un rol importante en la recuperación del yoduro de los derivados inactivos para su reutilización en la síntesis de hormonas tiroideas. Sin embargo, y teniendo en cuenta que esta enzima se expresa en las células parenquimatosas hepáticas, células del túbulo proximal renal y en las células foliculares tiroideas su principal rol es generar las concentraciones plasmáticas de T₃. La actividad de D₁ en el hígado y en el riñón está aumentada en el hipertiroidismo y disminuida en el hipotiroidismo. Es inhibida por propiltiouracilo (PTU).

La **Desyodasa 2** también convierte T₄ a T₃. También puede convertir T₃ reversa (rT₃) en T₂. Se expresa primariamente en el cerebro, en la adenohipófisis y en el tejido graso pardo, pero también actúa en la glándula tiroidea y en el músculo esquelético, y el mRNA para esta enzima se expresa además en el corazón. Esta enzima es la responsable de la producción intracelular de T₃ en los tejidos periféricos a partir de la T₄ circulante. La actividad de D₂ aumenta en el hipotiroidismo y disminuye en el hipertiroidismo (al revés de lo que sucede con la D₁). No se inhibe por PTU, al contrario de lo que ocurre con D₁.

La **Desyodasa 3** cataliza la desyodación de T₄ convirtiendola en rT₃ y T₃ en T₂, se encuentra en una gran variedad de tejidos como cerebro, piel

hígado, intestino y placenta. La expresión de D₃ es mayor en el tejido fetal que en el adulto. Su actividad está aumentada en ciertos tumores, incluyendo hepatocarcinoma, hemangioma y carcinoma de células basales. Por su expresión en el tejido fetal y en el tumoral, D₃ ha sido considerada una proteína oncofetal. La actividad de D₃ se incrementa en cerebro y piel en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo (igual que D₁), pero este efecto no ocurre en la placenta. La enzima D₃ al igual que la D₂ no se inhibe por PTU.

Las diferentes actividades enzimáticas contribuyen a las disponibilidades intracelulares de T₃ de modo diferente para distintos tejidos. En cada tejido la T₃ intracelular tiene una doble procedencia: la T₃ plasmática y la generación local de T₃ a partir de T₄. Mediante la regulación de la actividad de las diferentes enzimas, cada tejido puede modular la cantidad de la forma hormonal activa, la T₃, de acuerdo con sus requerimientos, y de forma independiente para diferentes tejidos.

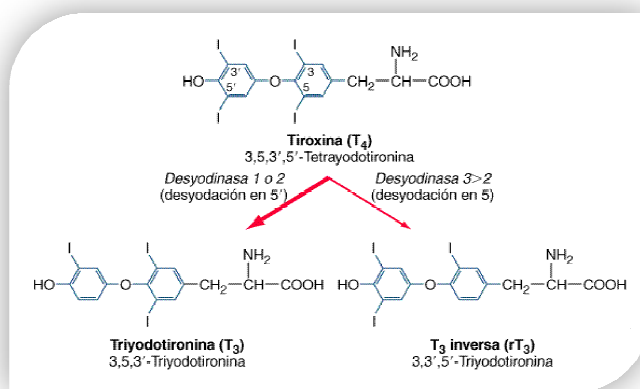


Figura 3. Desyodasas

AUTORREGULACIÓN TIROIDEA

La glándula tiroidea tiene la capacidad de regular la cantidad de yoduro que capta y la cantidad de hormona que sintetiza, incluso en ausencia de TSH. El objetivo principal de los mecanismos de autorregulación tiroidea es el de permitir la regulación de la secreción de hormonas tiroideas ante un aumento brusco de las disponibilidades de yodo. Si por administración aguda de este elemento las concentraciones circulantes se hacen de 10 - 100 veces superiores a las habituales, se reduce la formación de AMPc en respuesta a la TSH, disminuyendo tanto la síntesis de TG como su yodación. Este efecto se conoce como Efecto Wolff- Chaikoff. La glándula normal es capaz de escapar de este efecto inhibitorio gracias a un servomecanismo negativo intratiroideo, que reduce el transporte activo del yoduro. Es muy

probable que intervenga en ello un compuesto yodado orgánico aun no bien identificado. Como consecuencia, el yoduro intratiroideo disminuye por debajo de las concentraciones inhibitorias, y se alcanza una nueva situación de equilibrio en la que se secretan las mismas cantidades de hormona que con anterioridad al bloqueo. Por lo tanto, por el efecto Wolff - Chaikoff, la glándula se autorregula evitándose el hipertiroidismo inicial por un exceso de yodo, y por el mecanismo de escape se evita el hipotiroidismo que podría resultar de un bloqueo prolongado excesivamente.

EJE TIROTROPO

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) es el regulador endocrino dominante de la función de glándula tiroides. Básicamente se encarga del trofismo glandular, del metabolismo del yodo, de la síntesis de hormonas tiroideas y su secreción a la circulación sanguínea.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endocrino. En este eje se distinguen 3 escalones: hipotálamo, hipófisis y tiroides. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. A su vez, las hormonas tiroideas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y TSH a nivel hipotalámico e hipofisario respectivamente. Como factor externo al sistema, los estrógenos aparecen como estimuladores de la síntesis y secreción de TSH, hecho que puede servir para explicar la mayor incidencia de enfermedades de la tiroides en el sexo femenino. *El "punto de ajuste" en este eje es el establecido por la TSH.* Las células tirotropas hipofisarias actúan no sólo como el locus de regulación, sino también como un comparador, pues el organismo considera que los niveles de hormonas tiroideas que recibe la hipófisis son "representativos" de los que están recibiendo otros tejidos periféricos. De esta forma, tejidos como el muscular o el adiposo no precisan emitir un mensaje propio sobre la recepción adecuada de T₃ y/o T₄.

Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diario;

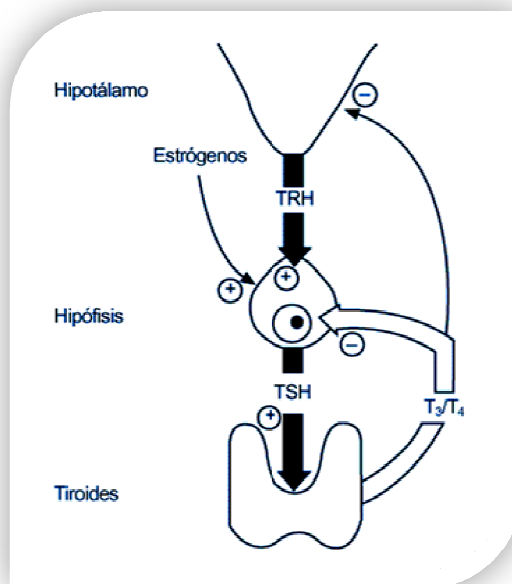


Figura 4. Eje Tirotrófico

alcanza su nivel máximo por la noche. Esta hormona hipofisaria posee receptores de membrana, y en consecuencia es necesario el empleo de segundos mensajeros biológicos como mecanismo de transducción de señal. Así la unión de la TSH a su receptor en la glándula tiroides estimula la vía de la protein quinasa "A" (PKA), vía relacionada estrechamente con la proliferación celular a nivel glandular, controlando el trofismo tiroideo. Por otro lado, a través de la unión de la TSH al mismo receptor se activa la vía de la protein quinasa "C" (PKC), siendo importante ésta en la síntesis de peróxido de hidrógeno.

En resumen, la TSH a nivel de la glándula tiroides ejerce diversos efectos y a diferentes "niveles", puede resumirse de la siguiente manera:

1. A nivel del tirocito:
 - a. Aumenta la expresión de los receptores de TSH y su up-regulation.
 - b. Aumenta el tamaño (hipertrofia) y la función secretoria de células tiroideas.
 - c. Aumenta el número de células (hipertrofia) de la glándula y hace que se transformen de cuboides en cilíndricas.
2. Metabolismo del Yoduro
 - a. Incremento del NIS a largo plazo.
 - b. Aumento de la concentración del yoduro folicular.

- c. Aumento del flujo sanguíneo de la glándula y con ello aporte de yoduro.
 - d. Incremento en el eflujo de yoduro desde el tirocito.
3. Síntesis de HT
- a. Aumento de la expresión de TG y TPO.
 - b. Aumento del peróxido de hidrógeno.
 - c. Aumento del NADPH por medio de la vía de las pentosas.
 - d. Aumenta la yodación de la tirosina y su acoplamiento para formar hormonas tiroideas.
4. Secreción de HT
- a. Aumenta la proteólisis de la TG intrafolicular.
 - b. Aumento de la liberación de TG en el plasma a través de la membrana basolateral.

RECEPTOR DE HORMONAS TIROIDES Y MECANISMO DE ACCIÓN GENÓMICO

Si bien no es el único, las hormonas tiroideas poseen como principal mecanismo de acción las modificaciones a nivel genético, ya sea, aumentando y/o inhibiendo la expresión de determinados genes, muchos de ellos involucrados con las vías metabólicas, como la lipogénesis, gluconeogénesis y otras; como así también con los procesos de proliferación celular y apoptosis.

Para poder ejercer estas modificaciones genómicas estas hormonas deben unirse a sus receptores, los cuales se encuentran dentro de las células dianas, un grupo de receptores integrantes de la superfamilia de receptores nucleares.

Los receptores para las hormonas tiroideas (TR) están codificados por dos genes diferentes, TR α y TR β , los cuales se localizan localizados en el cromosoma 17 y 3, respectivamente. Se conocen actualmente casi una docena de isoformas de los TR, sin embargo no todos ellos son funcionales, inclusive algunos de ellos tienen una localización mitocondrial.

A partir del gen TR α , localizado en el cromosoma 17 se generan hasta 6 isoformas conocidas actualmente.

Por remoción alternativa de intrones se generan dos isoformas, TR α 1 y TR α 2. Para el caso del TR α 1, se encuentra altamente expresado en músculo esquelético, grasa parda y corazón. Por otro lado es importante clarificar que TR α 2 no es considerado un receptor para HT, ya que esta isoforma no es capaz de unirse a la T₃ debido carece de los aminoácidos que interactúan con la hormona. Se postula que esta variante, altamente expresada en tejidos tales como testículo, cerebro, riñón, grasa parda, etc., podría ser un inhibidor endógeno de la acción de TR.

Por utilización de un promotor alternativo y posterior procesamiento diferencial del ARN mensajero se generan otra dos isoformas, TR $\Delta\alpha$ 1 y TR $\Delta\alpha$ 2, que se las encuentran principalmente en pulmón e intestino. Estas isoformas no unen a T₃ y se podrían comportar como antagonistas de igual forma que TR α 2.

La cadena opuesta del locus TR α codifica para una molécula Rev-erbA, que si bien pertenece a esta familia de receptores nucleares no se conoce ligando alguno para el mismo (un receptor huérfano). Este receptor se encuentra en grandes cantidades en adipocitos y músculo.

En tanto que a partir del gen TR β se generan cuatro isoformas a través de la elección de un promotor alternativo: TR β 1, TR β 2, TR β 3 y TR $\Delta\beta$ 3.

TR β 1 se encuentran en hígado, riñón y cerebro. La expresión del gen para TR β 2 está limitada exclusivamente a hipotálamo, hipófisis, oído interno y retina. Esta isoforma es la responsable a nivel hipotalámico de la regulación negativa del gen de TRH y a nivel hipofisario haría lo mismo con la producción de TSH. El gen de TR β 3 se encuentra en riñón y pulmón, aunque su participación en el mecanismo de acción de hormonas tiroideas no está esclarecida aun.

Para poder mediar este mecanismo de acción genómico y su consecuente efecto las hormonas tiroideas deben encontrar estos receptores en el núcleo celular de la célula blanco, razón por la cual es condición indispensable atravesar la bicapa de lípidos de las células.

Se han descripto varios mecanismos de pasaje de la membrana plasmática. Por un lado se asume que por el carácter hidrofílico de estas hormonas, estas

atravesarían la membrana plasmática por difusión simple. Por otro lado, se describió el paso de estas hormonas a través de receptores de membrana, mediante el mecanismo de endocitosis mediada por receptores. Más recientemente se postuló la presencia de transportadores de membrana, que permitirían el acceso de estas hormonas al citosol de las células dianas.

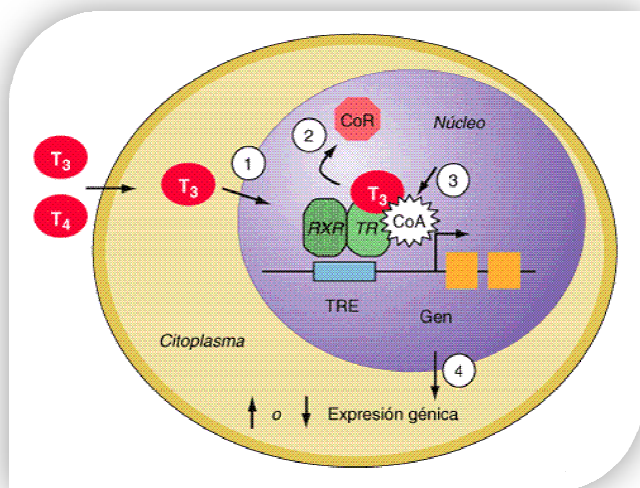


Figura 5. Mecanismo de Acción Genómico

Es imprescindible para poder comprender los mecanismos moleculares de acción de las hormonas tiroideas entender que estos receptores funcionan como factores de transcripción específicos, que se unen a secuencias determinadas del gen las cuales expresan o reprimen la transcripción. Que en ausencias de T₃, el TR se encuentra asociado a cofactores de acción negativa, como el NCoR (Nuclear Receptor Corepresor) y SMRT (Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid receptors), produciendo el reclutamiento de las desacetilasas de histonas (HDACs), provocando la compactación de la cromatina y reprimiendo el proceso de transcripción.

Independientemente del mecanismo para atravesar la membrana plasmática, una vez en el citoplasma las hormonas tiroideas migran hacia el núcleo y allí se unen a su receptor (TR). El receptor se dimeriza con el receptor de ácido retinoico (RXR). Al unirse con la T₃, el receptor cambia de conformación y disminuye su afinidad por los corepresores, intercambiándolos por coactivadores, como p300 y CBP. Alguna de estas proteínas tienen actividad de

acetilasas con lo cual las histonas se acetilan, y la cromatina se desenrolla, facilitándose la transcripción. En cambio otros coactivadores interaccionan con la maquinaria basal de la transcripción haciendo lo mismo con el proceso nuclear.

Este mecanismo de acción genómico explicado hasta aquí solo es válido para aquellos genes que se expresan (positivamente o que aumentan) por acción de las hormonas tiroideas tras unirse a su receptor. Para el caso de los genes regulados negativamente el proceso es el inverso: estimulados en ausencia de hormonas e inhibidos cuando la T₃ se une a su receptor. Aquí el complejo hormona-receptor heterodimerizado se uniría a secuencias del ADN llamadas elementos de respuesta negativa (NRE), reclutando en este caso a correpresores y desacetilasas, reprimiéndose la transcripción del gen diana. Otra explicación es que el TR podría interferir con la acción de otros factores de transcripción específicos o con la maquinaria basal.

MECANISMOS DE ACCIÓN NO GENÓMICOS y ACCIONES RÁPIDAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Además del clásico modo de acción nuclear de las hormonas tiroideas, un número de efectos rápidos en el citosol y en la membrana plasmática han sido identificados y referidos a ellos como “acciones no genómicas”. Estas acciones de las hormonas tiroideas son mayoritariamente extranucleares, y parecen ser independientes del receptor de hormonas tiroideas (1). Así, entre estas acciones de las hormonas tiroideas se puede mencionar la regulación del transporte transmembrana de Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y glucosa; el tráfico de proteínas intracelulares; y la regulación de algunas proteínas quinasas, entre estas últimas se encuentran PK-C, PK-A y ERK/MAPK. (1,2).

Estos eventos, no completamente dilucidados aun, de efectos rápidos y cambios electrofisiológicos predominan en el sistema cardiovascular. Particularmente en el miocárdico las hormonas tiroideas estimulan la actividad de la bomba de Ca²⁺ ATPasa de la membrana plasmática y retículo sarcoplásmico, de la bomba de Na⁺/K⁺ ATPasa, del antitransportador Na⁺/H⁺, y de la corriente

rectificadora de K⁺ (Ik) de los miocitos, además de la up regulation de los receptores β-adrenérgicos. Estas acciones no genómicas de las hormonas tiroideas favorece la contractilidad miocárdica y la frecuencia de contracción miocárdica por minuto de tiempo (2,3)

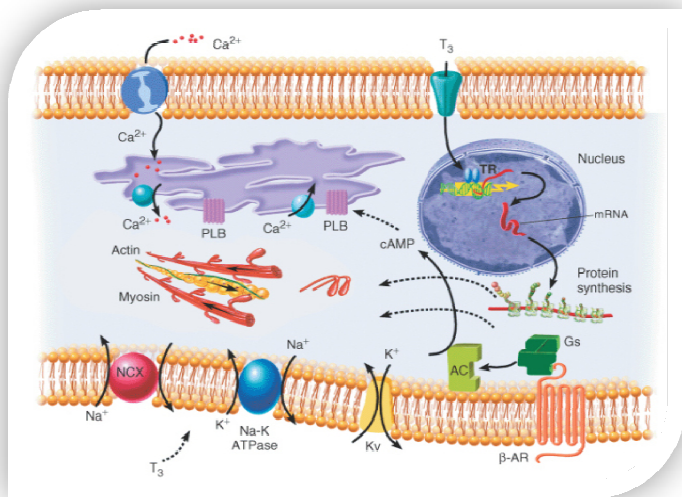


Figura 6. Mecanismo de Acción No Genómico

Para explicar esta mayor fuerza de contracción miocárdica es necesario tener en cuenta que aquí intervienen la actina y miosina, que esta última aumenta su síntesis por efecto genómico de las hormonas tiroideas. Que se necesita de Ca²⁺ intracelular para que se produzca la contracción, y que este ión es provisto por el retículo endoplásmico, al abrirse las compuertas de los canales lentos de Ca²⁺ operados por voltaje al producirse la despolarización de las células cardiacas y que esto es modulado, al menos en parte, por las hormonas tiroideas, a través de sus efectos no genómicos (3).

En cuanto a la activación de la PKA por parte de las hormonas tiroideas tiene como función la fosforilación de los canales lentos de calcio y de fosfolamban. La fosforilación de los canales lentos origina un aumento en la probabilidad de apertura de los mismos, con el consiguiente incremento del calcio intracelular. La fosforilación de fosfolamban (proteína pentamérica que controla la bomba de Ca²⁺) aumenta la velocidad de recaptación del ión calcio por el retículo sarcoplásmico (3).

Por otro lado, es conocido el efecto de las hormonas tiroideas sobre la mitocondria. La presencia de receptores mitocondriales para T₃ produce efectos

directos sobre esta organela. La isoforma p28 de estos receptores mitocondriales estaría involucrado en los efectos termogénicos a través de la interacción con proteínas desacoplantes (uncoupling protein) y la adenino nucleótido translocasa, esta ultima transporta el ADP citosolico a matriz mitocondrial, de esta manera el nucleótido modula de manera alostérica positiva enzimas del ciclo de Krebs y con ello la síntesis de ATP en ultima instancia. La isoforma p48 de estos receptores mitocondriales podría interactuar con el genoma mitocondrial comportándose como un factor transcripcional incrementando la expresión de la citocromo c oxidasa. Estos efectos mitocondriales que conducen a un incremento en la producción y utilización de ATP explican las acciones termogénicas de las hormonas tiroideas, que conllevan siempre un aumento del consumo de oxígeno (un aumento del metabolismo basal).

EFFECTOS DE LAS HORMONAS TIROIDAS EN EL ORGANISMO

El efecto general y principal de estas hormonas consiste en la activación general de un gran número de genes. Por consiguiente, en casi todas las células del organismo se sintetizan una elevada proporción de enzimas proteicas, proteínas estructurales, transportadoras y otras sustancias. El resultado neto es un aumento generalizado de la actividad funcional de todo el organismo.

Dado que cada órgano posee diferente expresión de los receptores y de sus diferentes isoformas, y que también existen desigualdades en la actividad de las deydodasas, cabe asumir que existen diferencias en las respuestas en los diferentes órganos.

Efectos sobre el crecimiento

Se manifiesta sobre todo durante la vida fetal y en los primeros años de vida posnatal. Induce el crecimiento y desarrollo normal del cerebro. Si el feto no llegara a recibir cantidades suficientes de hormonas tiroideas, el crecimiento y maduración del sistema nervioso central antes y después del nacimiento se verían retrasadas resultando en una disminución del tamaño y funciones normales, conllevando un retraso mental permanente en caso

de no recibir un tratamiento específico en los primeros días o semanas de vida.

Metabolismo basal

Las hormonas tiroideas aceleran el metabolismo de todos los tejidos corporales, salvo la retina, bazo, testículos y los pulmones. En presencia de una cantidad importante de T₄, el índice metabólico basal puede aumentar en un 60 a 100 % con relación al valor normal. Esta aceleración del metabolismo determina un aumento del consumo de glucosa, grasas y proteínas.

- Se incrementa la absorción de glucosa desde la luz intestinal. Estimula casi todas las fases del metabolismo de los hidratos de carbono, entre ellos, mayor secreción de insulina que lleva a la rápida captación de glucosa por las células. Las hormonas tiroideas además promueven el aumento de glucogenólisis y gluconeogénesis, por tal razón, tienen un efecto hiperglucemiante.
- La hormona tiroidea potencia gran parte de los aspectos del metabolismo de los lípidos, movilizándolos con rapidez desde el tejido adiposo, con lo que disminuye el depósito de grasa. Ello incrementa la concentración plasmática de ácidos grasos libres y acelera considerablemente su oxidación por parte de las células.
- Además induce a un descenso de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triacilgliceroles, aumentando, entre otros factores, los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células hepáticas. Determinando así su rápida eliminación o depuración del plasma por parte del hígado.
- Dado que las vitaminas forman parte integral de las enzimas y coenzimas metabólicas, el aumento del índice metabólico acelera el índice de utilización de vitaminas y aumenta el riesgo de carencias vitamínicas.

Efectos cardiovasculares

La función cardiovascular está estrechamente ligada a la función tiroidea. La aceleración del metabolismo conduce al aumento del consumo de

oxígeno y la producción de metabolitos finales, con un aumento resultante de la vasodilatación.

El aumento del flujo sanguíneo es particularmente importante en la piel para disipar el calor corporal asociado a la aceleración del metabolismo. Se incrementan el volumen sanguíneo, frecuencia y contractilidad cardíaca, como así también la ventilación con el fin de preservar la oferta de oxígeno a los tejidos corporales.

Efectos gastrointestinales

Las hormonas tiroideas estimulan la función de todo el tracto gastrointestinal, induciendo un aumento de la motilidad y sus secreciones. Estimula también el apetito y la ingesta de alimentos para proveer así un sustento para la actividad metabólica aumentada.

Efectos sobre la función muscular

La influencia de la HT desencadena una reacción muscular enérgica, debido a que favorece la contracción muscular, la biosíntesis de miosina y de enzimas lisosómicas, aumenta la actividad de la creatinina quinasa (CK o CPK) y, como se mencionó anteriormente, incrementa la captación celular de glucosa.

Efecto sobre las gónadas

Las hormonas tiroideas provocan variaciones en las concentraciones de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que implica cambios en la fracción libre de las hormonas sexuales. En el hipertiroidismo aumentan los niveles plasmáticos de SHBG, provocando irregularidades menstruales e impotencia.

Efectos sobre el sistema óseo

Estimula tanto la osteogénesis como la osteólisis. El estímulo de la osteogénesis lo realiza directamente a través del estímulo de proteínas implicadas en la formación de la matriz ósea, como la fosfatasa alcalina, osteocalcina y colágeno. El estímulo de la osteólisis lo realiza indirectamente a través del efecto paracrino de factores secretados por los osteoblastos que activarían a los osteoclastos que son los que median la resorción ósea.

Aunque la hormona tiroidea no es necesaria para el crecimiento óseo lineal hasta después del crecimiento, es fundamental para la maduración de los centros de crecimiento en los huesos fetales.

La hormona tiroidea también estimula la remodelación del hueso maduro mineralizado. La T₃ estimula la reabsorción ósea al aumentar la liberación local de citocinas de reabsorción, como las interleuquinas. Los osteoblastos y sus precursores tienen receptores de T₃.

La progresión normal del desarrollo y la erupción dentaria dependen de la hormona tiroidea, al igual que la normalidad del ciclo de renovación en la epidermis y los folículos pilosos.

Efecto en el embarazo

La TRH materna cruza la barrera placentaria y parece tener algún rol en la maduración del eje pituitario tiroideo en el feto; al contrario la TSH no cruza la barrera placentaria y así no tiene ningún efecto en la vida fetal. En la mujer embarazada, las concentraciones séricas de T₃ y T₄ totales se elevan debido a un aumento, en promedio de 2 veces, en la síntesis y concentración sérica de la TBG y a una reducción de la tasa de degradación periférica de la misma. Este aumento de la TBG ocurre especialmente por el aumento en las concentraciones séricas de los estrógenos maternos, los cuales inducen desde el día 20 postovulatorio, una mayor síntesis hepática de la TBG. La mayor concentración sérica de la TBG se alcanza entre las semanas 20-24 de la gestación, luego se mantiene elevada hasta unas pocas semanas postparto. A diferencia de lo que ocurre con la TBG, las otras proteínas fijadoras de hormonas tiroideas no se elevan. De hecho, la concentración de la albúmina disminuye por el aumento del volumen vascular propio del embarazo (fenómeno de hemodilución) y la prealbúmina permanece estable.

La concentración sérica de TSH tiende a estar suprimida especialmente en el primer trimestre del embarazo, al parecer por el efecto de la gonadotropina coriónica humana (hCG), sobre los receptores de la TSH de los tirocitos foliculares. Este efecto se ha denominado "spillover" o sobrederramamiento de la hCG sobre los receptores de la TSH. Por esta acción de la hCG sobre los receptores de la TSH en los tirocitos foliculares, estos son activados. Para entender este concepto, debe recordarse que la hCG comparte la subunidad alfa de su molécula con la de la TSH y por eso, a diferencia de la unión de alta afinidad y alta especificidad de la TSH a su receptor tiroideo, la

hCG se une por un enlace de baja afinidad y baja especificidad en dichos receptores. Sin embargo, por la alta concentración circulante de la hCG que existe en el primer trimestre del embarazo, se logra activar el receptor de la TSH y se desencadenan sus acciones posteriores, pero de una magnitud inferior a lo que lo hace la TSH. Esto explica por qué las pacientes se mantienen eutiroides, pero con una T₄ libre en el límite superior normal del rango de referencia para mujeres no gestantes.

Efecto sobre el SNC

La HT es imprescindible para el desarrollo del SNC. El receptor de T₃ se expresa en el encéfalo durante toda la vida fetal. La actividad de la 5' desyodasa aumenta, lo que asegura la conversión eficaz de T₄ en T₃. La degradación de la T₃ disminuye. Por lo tanto, durante su desarrollo el SNC está sometido a amplios efectos de la T₃ sobre la expresión génica. Si existe una deficiencia intrauterina de HT se altera el crecimiento de la corteza cerebral y cerebelosa, la proliferación de los axones y la ramificación de las dendritas, así como la mielinización. Si la deficiencia de HT no se detecta ni se corrige inmediatamente después del nacimiento, se produce una lesión encefálica irreversible. Estos defectos anatómicos se acompañan de anomalías bioquímicas. Sin HT, el contenido de ARN y proteínas, la síntesis proteica, los niveles de enzima necesaria para la síntesis de ADN, el contenido lipídico y proteico de la mielina, los receptores de neurotransmisores y la síntesis de esta sustancia disminuyen en diversas áreas del encéfalo.

CONCLUSIÓN

Las hormonas tiroideas, tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃), tienen un amplio efecto sobre el desarrollo y el metabolismo, interviniendo prácticamente en la totalidad de las funciones orgánicas, de aquí la importancia de estas hormonas para el correcto funcionamiento orgánico y por ende poder comprender el alcance de las alteraciones producidas en las diferentes enfermedades de la glándula tiroidea.

Las enfermedades de la glándula tiroidea son múltiples y de diversas etiologías, en general se producen por déficit de yodo, por ingestión de sustancias bociógenas, defectos congénitos de la

síntesis de hormonas tiroideas, fenómenos autoinmunitarios y otros más generales como la desnutrición proteínico-calórica.

En algún punto estas enfermedades pueden cursar con un aumento en la secreción y función tiroidea (hipertiroidismo), con una disminución en la secreción y función tiroidea (hipotiroidismo), o con una secreción y función normal tiroidea (eutiroidismo). En ambos extremos, hipertiroidismo o hipotiroidismo, las acciones de estas hormonas se verán acentuadas o disminuidas respectivamente, manifestándose por signos y síntomas, los cuales en la mayoría de los casos

pueden orientar el diagnóstico hacia uno u otro punto.

Las consecuencias de las alteraciones tiroideas son variadas, sin embargo, teniendo en cuenta la etapa de la vida estas podrán o no corregirse. Así en el niño las alteraciones más destacadas son el déficit del desarrollo intelectual y el retraso en el crecimiento. En el adulto el efecto primario del efecto de las hormonas tiroideas se manifiesta por alteraciones del metabolismo, produciéndose cambios en el consumo de oxígeno y en el metabolismo de las proteínas, hidratos de carbono, grasas y vitaminas.

Efectos fisiológicos de las HT		
Tejido blanco	Efecto	Mecanismo
Corazón	Cronotrópico Inotrópico	Incrementa el número y la afinidad de los receptores β adrenérgicos Aumenta las respuestas a las catecolaminas circulantes Incrementa la proporción de las cadenas pesadas de la miosina β a (con mayor actividad de ATPasa)
Tejido adiposo	Catabólico	Estimula la lipólisis
Músculo	Catabólico	Incrementa la degradación de las proteínas
Hueso	Desarrollo	Promueve el crecimiento y el desarrollo esqueléticos normales
Sistema nervioso	Desarrollo	Promueve el desarrollo encefálico normal
Intestino	Metabólico	Incrementa la velocidad de absorción de los carbohidratos
Lipoproteína	Metabólico	Estimula la formación de los receptores de las LDL
Otros	Calorígeno	Estimula el consumo de oxígeno por los tejidos metabólicamente activos (excepciones: testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo, adenohipófisis) Incrementa la tasa basal

Bibliografía

Kronenberg, Henry M. "Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology". 11th Ed. Editorial Elsevier, año 2008.

Guyton, Arthur C., Hall, John E. "Tratado de Fisiología Médica". 11° Edición. Editorial Elsevier, año 2006.

Molina, Patricia E. "Lange Endocrine Physiology". 2nd Ed. The McGraw-Hill Companies. 2006

Pombo, M. "Tratado de Endocrinología Pediátrica". 3° Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana.

Ganong, Williams F. "Fisiología Médica". 18° Edición. Editorial El Manual Moderno, año 2002.

Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Saunders, An Imprint of Elsevier. 2007.

Pisarev, M. A. y colab. Fisiopatología Endocrina: Bioquímica y Métodos Diagnósticos. Fascículo 6: Tiroides: Bases Fisiológicas. Separata Montpellier, 2005.

Xia Cao and Hisao Seo. Nongenomic activation of phosphatidylinositol 3-kinase by thyroid hormone. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes. 2006, 13:439-443.

Gregory A. Garcia; Sergio Hernandez V; Omar Ramon M; Segundo A. Baez y Ananias Garcia C. Biología y Patobiología del Complejo de Absorción y Transporte Epitelial Megacubam. Revista Med, 15 (1): 94-104, 2007.