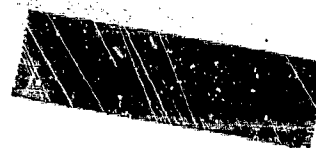


CNEA 339

# Estudios "In Vivo" de la Hormona Tiroestimulante Humana



L. Carneiro  
M. Cabrejas  
T. Watanabe  
M. Barmasch

N. Altschuler  
A. E. A. Mitta  
J. O. Degrossi

Comisión  
Nacional  
de Energía  
Atómica

República Argentina

Buenos Aires, 1973

CNEA 339

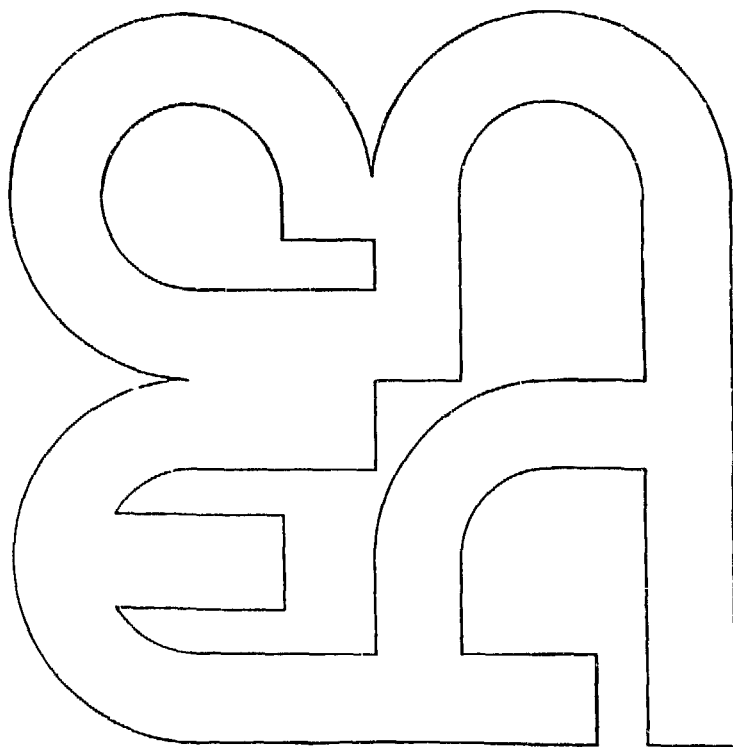
# Estudios "In Vivo" de la Hormona Tiroestimulante Humana

L. Carneiro  
M. Cabrejas  
T. Watanabe  
M. Barmasch

N. Altschuler  
A. E. A. Mitta  
J. O. Degrossi

Comisión  
Nacional  
de Energía  
Atómica

República Argentina



Buenos Aires, 1973

INIS CLASSIFICATION AND KEY WORDS

C21

C31

LABELLED COMPOUNDS

IN VIVO

TSH

THYROID HORMONES

METABOLISM

HYPERTHYROIDISM

HYPOTHYROIDISM

RADIONUCLIDE ADMINISTRATION

CHEMICAL PREPARATION

IODINE 125

IODINE 131

NUCLEAR MEDICINE

COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA  
DEPENDIENTE DE LA PRESIDENCIA DE LA NACION

ESTUDIOS "IN VIVO" DE LA HORMONA TIROESTIMULANTE HUMANA\*

L. Carneiro, M. Cabrejas, T. Watanabe, M. Barmasch, N. Altschuler,  
A.E.A. Mitta y O.J. Degrossi

Centro de Medicina Nuclear.  
(Hospital de Clínicas José de San Martín de la Facultad de Medicina, UBA, y  
Comisión Nacional de Energía Atómica)

RESUMEN

Utilizando tirotrófina humana marcada y el método cinético de inyección única, se estudió el comportamiento metabólico de esa hormona en seres humanos. Se desarrolló un modelo bicompartimental empleando el programa SAAM y una computadora digital. En los controles la tasa de depuración metabólica fue 62,4 l/d; de 65,7 l/d en los hipertiroideos y de 31,9 l/d en el hipotiroidismo. La HT total intercambiable fue de 34,1  $\mu\text{g}$  en los normales, 17,3  $\mu\text{g}$  en la hiperfunción tiroidea y 159,9  $\mu\text{g}$  en la hipofunción. En los controles la tasa de producción fue de 227,0  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 166,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  en el hipertiroidismo y 576,8  $\mu\text{g}/\text{d}$  en el mixedema. Se discuten la interpretación de las tasas de producción observada en el hipertiroidismo y las observaciones de otros autores.

SUMMARY

Utilizing human labelled TSH and the single injection kinetic method, the metabolic behaviour of TSH has been studied. A two compartment model is de-

\* Investigación subsidiada parcialmente por el Contrato de Investigación de la O.I.E.A. 814/RB.

veloped using the SAAM computer program and an IBM 360-50 digital computer. In control subjects the metabolic clearance rate showed values of  $62,4 \text{ l/d} \pm 14.0 \text{ (s.e.)}$  and an overlap was observed with the values found in hyperthyroid patients ( $65.7 \text{ l/d} \pm 3.8$ ); in hypothyroid patients a decrease of MCR was appreciated. The total exchangeable TSH was  $34.1 \mu\text{g} \pm 4.5$  in controls,  $17,3 \mu\text{g} \pm 1.5$  in hyperthyroidism and  $159.9 \mu\text{g} \pm 79.0$  in hypothyroidism. In the control subjects the production rate was  $227.0 \mu\text{g} \pm 41.7$ ;  $166.5 \mu\text{g/d} \pm 17.5$  in hyperthyroidism and  $576.8 \mu\text{g/d} \pm 208.2$  in myxedema. Interpretation of the data obtained and the methods used by other investigators and of the production rate observed in hyperthyroidism is discussed.

## INTRODUCCION

Si bien se han realizado numerosos estudios sobre el comportamiento metabólico de la hormona tirotrófica (HT<sup>o</sup>) en animales de experimentación (1,4), es escasa en la literatura especializada la contribución al conocimiento de la cinética de esta hormona en seres humanos. (5,7). Sobre este tema, la información es fragmentaria, posiblemente por las dificultades inherentes a obtener una hormona adecuada, con buena "marcación" y conservación de sus características biológicas.

La preparación de tirotrófina humana marcada (TH<sup>o</sup>) con las características mencionadas nos permitió realizar un estudio de distribución compartimental de esta hormona en seres humanos.

## Métodos

**HT<sup>o</sup>; preparación y controles;** Los estudios fueron realizados con HT proporcionada por el NIH (National Institute of Health), marcada con  $^{125}\text{I}$  o  $^{131}\text{I}$ , en el Departamento de Química de la Comisión Nacional de Energía Atómica, utilizando el método de Greenwood y col (8), con pequeñas modificaciones (9). Se realizaron controles de pureza y yodo libre, utilizándose solo las preparaciones con menos de 3 % de yodo libre. La esterilización se efectuó por filtración por Millipore (filtro de  $0,22 \mu\text{g}$ ) y el trazador se conservó a  $4^\circ\text{C}$  hasta su utilización que fue siempre dentro de las 24 horas de la marcación. Previo a su administración, el preparado fue controlado por cromatoelectroforesis (10) y solo fue empleado si mostraba un daño menor del 5 %.

*Sujetos estudiados:* Las investigaciones se efectuaron en 7 normales sin patología tiroidea demostrable (controles), 10 pacientes con hipertiroidismo y 4 con hipotiroidismo primario (HIPER e HIPO, respectivamente). Los hiper no habían recibido medicación previa y los HIPO suspendieron opoterapia por lo menos un mes antes.

Los controles eran voluntarios y a todos (normales y pacientes) se les administró 20 gotas de solución lugol 1 hora antes de comenzar la prueba.

*Métodos "in vivo":* A cada sujeto en estudio se le inyectó vía i.v. 15-25  $\mu$ Ci de HT en la vena antecubital utilizando el método de inyección única. Se obtuvieron muestras de sangre periódicamente hasta los 240 minutos en la mayoría de los sujetos, utilizando la vena antecubital del lado opuesto, en jeringas desechables heparinizadas.

Los tiempos de extracción fueron 3, 6, 9, 15, 30, 45 y 60 minutos en la primera hora, y luego cada 30 minutos. En cuatro de los controles, se realizaron también extracciones a las 6, 8 y 24 horas. Se recogió orina en la mayoría de los estudios en el período 0-2 horas y en los 4 casos antes mencionados en los períodos 2-4 y 4-24 horas. Previo a la inyección del trazador, se obtuvo sangre y separado el suero se realizó la misma determinación de tirotrofina endógena por duplicado empleando el método de Odell y col (11) con pequeñas modificaciones.

Los estudios cinéticos fueron efectuados en condiciones de ayuno de por lo menos 8 horas, continuando el paciente en ese estado hasta la 4ta. hora.

*Análisis de los datos de radiactividad:* Las muestras de sangre fueron inmediatamente centrifugadas y se separó el plasma. La radiactividad total del plasma y orina se midió en muestras de 2 ml utilizando un sistema contador automático (Nuclear Chicago Gamma System Model 4233). La radiactividad de la HT<sup>o</sup> se determinó por tres métodos distintos: a) precipitación por tricloroacético; b) separación por resina de intercambio iónico (Amberlita IR 400 Cl) (12) y c) cromatoelectroforesis (10). Resultados similares se obtuvieron con los dos primeros métodos. La cromatoelectroforesis mostró una leve disminución de la radiactividad atribuible a la HT, pero la diferencia en los otros métodos no fue mayor del 3 % en las muestras hasta los 45 minutos y no mayor del 6 % en las muestras hasta los 180 minutos. Por estas razones, como rutina, se utilizaron los datos del método de resina, más rápido y fácil de realizar.

*Cálculos:* Los datos experimentales de plasma, se ajustaron a funciones exponenciales utilizando el programa SAAM (13) y una computadora IBM 360-50. El mejor ajuste se determinó comparando el error de la suma de cuadrados de los ajustes a 1, 2 ó 3 exponenciales. La menor suma de cuadrados indicaba la fun-

ción aceptada para el modelo. Diez y nueve de los 21 casos presentaban dos exponenciales como el mejor ajuste para los datos de plasma hasta la 4ta. hora, y los otros dos casos, para los cuales por razones técnicas no se obtuvieron muestras durante los primeros 30 minutos de la experiencia, ajustaban mejor para una exponencial. Por lo tanto, los siguientes derivados exponenciales se basan en los 19 casos; las características clínicas de los mismos y los estudios efectuados se presentan en la tabla I.

Como la curva plasmática puede ser ajustada a la suma de dos exponenciales ( $A.e^{-at} + B.e^{-bt}$ ), se utilizó un modelo bicompartimental para estudiar la HT intercambiable. El comportamiento de un trazador en sangre y orina, puede ser representado por un conjunto de ecuaciones diferenciales, reunidas en el modelo matemático. De este modelo, una computadora digital puede calcular el tamaño del compartimento en estado de equilibrio, las constantes de transferencia ( $\lambda$ ) entre los compartimentos y el turn-over fraccional para el sistema. La figura 1 muestra el modelo utilizado, que se muestra adecuado a las consideraciones fisiológicas.

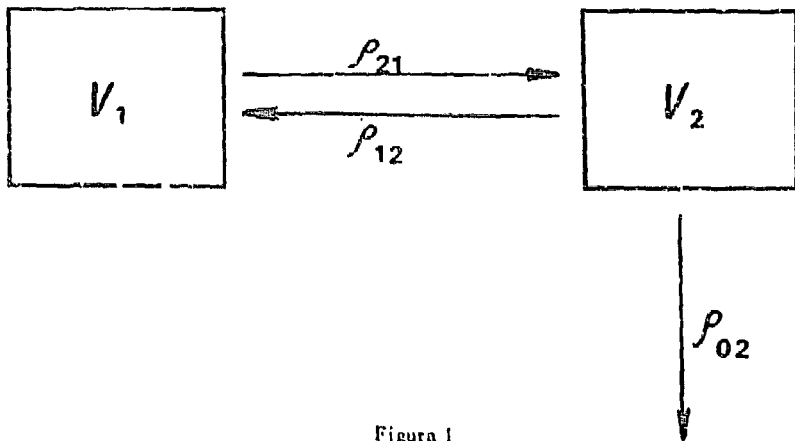


Figura 1

Utilizando el mismo programa SAAM, se calcularon los siguientes valores:

- $v_1$  y  $v_2$  son los espacios de distribución de la hormona intercambiable.
- $c_1$  y  $c_2$  son las cantidades de HT presentes en  $v_1$  y  $v_2$ .
- $\lambda_{i,j}$  es la constante de transferencia hacia el compartimiento  $i$  desde el compartimiento  $j$  (fracción/día).
- $p_{i,j}$  es el flujo transferido dentro del compartimiento  $i$  desde el compartimiento  $j$ .

$$\rho_{i,j} = C_i \cdot \lambda_{i,j} \text{ (}\mu\text{g/día)}$$

$V_1$  es computado directamente por el programa y utilizando la ecuación:

$$\rho_{1,1} = \rho_{0,1} + \rho_{1,2} \text{ (estado de equilibrio)}$$

$$C_2 = C_1 \cdot \lambda_{2,1} / (\lambda_{0,2} + \lambda_{1,2})$$

Aceptando que las concentraciones de HT son similares en ambos compartimientos ( $C_2/V_2 = C_1 / V_1$ )

$$V_2 = V_1 \cdot C_2 / C_1$$

Considerando al sistema en estado de equilibrio, la producción deberá igualar la degradación hormonal o utilización, más la pérdida en orina y heces; como la excreción urinaria hormonal fue prácticamente desechable comparada en los casos en que se determinó un parámetro con la degradación, aceptamos para este estudio que  $\rho_{0,1}$  representa la tasa de producción (TP) ( $\rho_{0,1} = 0$ ). Tasa de depuración metabólica (TDM) en litros/día se calculó por la fórmula:  $TDM = TP/E$  (E es la concentración plasmática de HT en  $\mu\text{g/l}$ )

Para cada uno de los grupos estudiados y para cada parámetro, se obtuvo la media aritmética ( $\bar{x}$ ), el desvío standard (D.S.) y el error standard (E.S.) de la media. El análisis estadístico se realizó utilizando un análisis de variancia de clasificación de una entrada y el método de Duncan (rangos múltiples) aceptándose que la diferencia era significativa entre los dos grupos comparados cuando  $p < 0,05$  (14,15).

## Resultados

La tabla II muestra los resultados obtenidos para  $\lambda_{2,1}$ ,  $\lambda_{1,2}$ ,  $\lambda_{3,2}$  y los dos espacios de distribución  $V_1$  y  $V_2$ , estos últimos expresados en litros y en porcentaje de peso corporal (% p.c.),  $V_1$  representa aproximadamente el 5 % p.c. en los controles, 4 % entre los HIPEF y 3,5 % en los HIPO. Si consideramos el volumen plasmático en el 4 % del peso corporal (16)  $V_1$  se presenta como mayor a ese espacio en los controles y similar en los HIPER. Como los HIPO presentan una reducción del volumen plasmático (17) podría considerarse que  $V_1$  tiene igual magnitud en los HIPO que la masa plasmática.

$V_2$  representa el 11,6 % p.c. en los controles, 8,7 % en los HIPER y 10,7 % en los HIPO; solo al comparar  $V_2$  entre controles e HIPER la diferencia es estadísticamente significativa.



En la tabla III se observan los valores de la concentración sérica de HT endógena (E), la tasa de depuración metabólica (TDM) los compartimientos  $C_1$  y  $V_1$ , la hormona total intercambiable ( $C_1 + C_2$ ) y las tasas de transferencia  $\rho_{2,1}$  y  $\rho_{0,2}$ ; esta última representa la tasa de producción (TP).

Nuestros valores normales de la HT sérica son de  $3,6 \mu\text{g/l} \pm 0,28$  (E.S.) con rangos entre 2,5 y 4,6. Entre los hipertiroides la tasa de HT disminuye a  $2,5 \mu\text{g/l} \pm 0,19$  y entre los hipotiroides aparece elevada a  $16,5 \mu\text{g/l} \pm 5,5$ . Existe una sobreposición de valores individuales de controles e hipertiroides, pero la diferencia entre estos dos grupos y los mixedematosos presenta significación estadística.

La TDM es de  $62,4 \text{ l/d}$  en los controles (E.S.  $\pm 14,0$ ), de  $65,7 \text{ l/d} \pm 3,8$  en hipertiroides y de  $31,9 \text{ l/d} \pm 8,9$  en los hipotiroides. Existe una sobreposición de valores entre los dos primeros grupos, siendo la diferencia con los hipotiroides estadísticamente significativa.

Las distinciones en los espacios de distribución y los valores de E y TDM, se reflejan en el tamaño compartimental y en la tasa de la hormona total intercambiable. El valor promedio de  $C_1 + C_2$  es de  $34,2 \mu\text{g} \pm 3,5$  (E.S.) entre los controles,  $17,3 \mu\text{g} \pm 1,5$  en los hipertiroides y  $159,9 \mu\text{g} \pm 79,0$  en los hipotiroides, estadísticamente, la diferencia entre los tres grupos es significativa, observandose un descenso de la HT total intercambiable en la hiperfunción y un aumento en la hipofunción tiroidea.

Modificaciones similares presenta la TP con valores promedio de  $227,0 \mu\text{g/d} \pm 41,7$  entre los controles,  $166,5 \mu\text{g/d} \pm 17,5$  en la hiperfunción y  $576,8 \mu\text{g/d} \pm 208,2$  en el mixedema. Las diferencias son significativas.

### *Discusión*

El comportamiento metabólico de una hormona puede estudiarse a través de los datos obtenidos de la cinética de esa misma hormona "marcada" previamente y utilizada como trazador. En este caso es necesario aceptar algunas consideraciones: a) el comportamiento del trazador deberá ser el mismo que el de la hormona endógena y ambos deberán tener propiedades biológicas similares; b) la administración de la hormona marcada no deberá alterar el estado de equilibrio para mantener las tasas de producción y utilización en rangos iguales.

La hormona marcada utilizada mostró propiedades inmunológicas aparentemente similares a los de la tiroxina endógena. El daño fue mínimo; solo pudieron demostrar cantidades despreciables de yodo libre y más del 95 % del

material marcado fue precipitado por el antisuero específico. La actividad específica de la hormona marcada permitió evitar alterar la tasa de hormona intercambiable. La preservación del estado de equilibrio no puede ser asegurada de modo absoluto, pero no encontramos evidencias en contra de esa presunción y esta condición ha sido aceptada por todos los investigadores en estudios de igual tipo al aquí presentado. Por otra parte no se han encontrado variaciones importantes diurnas de la tasa sérica de HT en sujetos normales (6).

Dos observaciones experimentales sugieren que el modelo de la figura 1 es el que más se aproxima al "pattern" fisiológico. Utilizamos por lo tanto un modelo bicompartimental en nuestros cálculos e interpretaciones. Sin embargo, nuestras curvas plasmáticas, si sólo se consideran los datos referidos a períodos limitados de tiempo, podrán ser expresadas como una exponencial simple. Por lo tanto si dos investigadores eligen diferentes intervalos de tiempo para estudiar el mismo sistema, cada uno de ellos podría derivar una sola exponencial y proponer un modelo unicompartimental distinto al del otro, ninguno de los cuales sería correcto, dado que el sistema original contiene dos compartimentos.

Beckers y col (7) han utilizado un modelo similar bicompartimental al empleado por nosotros, basados en sus datos de radiactividad plasmática obtenidos en lapsos de hasta 150 minutos.

Odell y col (6) por el contrario, consideran en sus estudios una sola exponencial y un compartimiento, pero estos autores no utilizaron datos de tiempos tempranos después de la administración del trazador, lo que explicaría la discrepancia de acuerdo a lo expresado en el párrafo precedente (vide supra). Beckers (7) utiliza como representante de la degradación metabólica de la hormona, en forma similar a lo indicado por otros autores en estudios con somatotrofina la última pendiente (18), (19), (20).

Sin embargo, consideramos que, como ya ha sido indicado por Cameron y col (21), sería especulativo considerar un segmento particular de la curva plasmática como representando el "equilibrio de desaparición" de la hormona. En realidad, no es posible aceptar que una en particular de las exponenciales pueda representar la degradación metabólica, cuando cada una es función de todas las tasas de transferencia del sistema. Nuestras observaciones en los casos en que se continuaron los estudios hasta lapsos anteriores a los 240 minutos, indican que la frecuencia de la obtención de muestras y la duración del estudio es uno de los factores más importantes en la discrepancia sobre la naturaleza e interpretación de las curvas de plasma; otros factores a considerar son la calidad de la hormona y el daño producido por la marcación.

El volumen total de distribución de la hormona intercambiable muestra a través de los resultados que hemos obtenido, una disminución en el hipertiroidismo, al compararlo con los observados en los controles o mixedematosos. Esta disminución no solo es apreciable al comparar los valores absolutos, sino al relacionar los valores relativos, referidos al peso corporal. Nuestros hallazgos en este aspecto no pueden ser referidos a los de otros investigadores pues los métodos utilizados no son comparables.

Nuestros controles mostraban TDM de 62,4 l/d (o de 44 ml/min) mientras que Beckers y col (7) refieren valores promedios de 55,2 ml/min ó de 46,6 ml/min según el método utilizado para calcularlo. El segundo de estos valores se aproxima a nuestras observaciones y en ese caso Beckers utilizó para el cálculo el método del área bajo la curva graficando la radiactividad en papel semilogarítmico y posiblemente ajustando las exponenciales por el método de cuadrados mínimos; en el segundo caso graficó los datos en papel milimetrado y el área bajo la curva se midió por planimetría. Odell et al (6) refieren valores de TDM de 55,2 ml/min en sujetos normales. Estos resultados son coincidentes si consideramos los diferentes métodos utilizados para determinarlos, mostrando un comportamiento hormonal similar.

En nuestros casos la TDM fue calculada del modelo compartimental. Comparar estos valores con los calculados como función del área bajo la curva de radiactividad plasmática, sólo sería posible si esta área cubriera desde  $0 < \text{tiempo} < \infty$ . Esta última condición es imposible de cumplir desde que ningún investigador puede obtener datos para intervalos de tiempo muy prolongados; mediante el método del área bajo la curva la TDM estaría sobrestimada dado que el área es generalmente subestimada.

Nuestros hallazgos para la TDM en hipertiroides indican que existe una superposición con los valores normales, mientras que los hipotiroideos muestran una franca disminución de la tasa de depuración; en el trabajo de Beckers y col mencionado anteriormente se presenta un caso de mixedema de larga evolución con una TDM de 98 ml/min.

La cantidad de hormona intercambiable es francamente distinguible en los 3 grupos estudiados e igual consideración cabe para la tasa de producción diaria; se observa una manifiesta reducción en la TP en los hipertiroides y un aumento notable en el mixedema. La diferencia en los métodos para calcular este parámetro por los distintos autores —como se ha indicado al discutir la interpretación de las curvas plasmáticas y la TDM— y para dosar la concentración sérica de la tirotrofina endógena no nos permiten comparar nuestras observaciones con las referidas por otros investigadores.

Sin embargo nuestro TP promedio en los controles es de 227  $\mu\text{g/d}$ , mientras que las indicadas por Beckers y col (7) es de 376  $\mu\text{U/d}$  que representa aproximadamente 250  $\mu\text{g/d}$ .

Los pacientes con hipertiroidismo presentan una disminución de la producción diaria hormonal, si bien algunos de los valores individuales se superponen con los normales bajos. Esta observación confirma las expresiones de otros investigadores y en cierta forma, al considerar algunos valores individualmente, está en desacuerdo con las consideraciones fisiológicas de una relación inversa entre la concentración plasmática de hormonas tiroideas libres y tirotrófina. Podría explicarse por diferencias en la severidad del hipertiroidismo que podría producir alteraciones en el mecanismo de retroalimentación (22). Los pacientes mixedematosos mostraron en cambio el esperado incremento de la TP.

Como conclusión puede indicarse que los valores obtenidos para la TDM y la TP muestran una significativa diferencia cuando se comparara el grupo control con los estados de hiper e hipo función tiroidea. Serán necesario estudios más detallados y la utilización de controles más severos de la calidad y comportamiento de la hormona marcada, para dilucidar el lugar que le corresponde a la hormona tirotrófina en la fisiopatología del hipertiroidismo y del mixedema primitivo.

TABLA I

|                      | Edad<br>a | Sexo  | Peso<br>(Kg) | T4<br>( $\mu\text{g/l}$ ) | Capt. Tiroid. %<br>Horas |    |    | Compar.<br>corporal<br>tiroxina<br>9 $\mu\text{g}$ |
|----------------------|-----------|-------|--------------|---------------------------|--------------------------|----|----|----------------------------------------------------|
|                      |           |       |              |                           | 1                        | 24 | 48 |                                                    |
| <b>Controles</b>     |           |       |              |                           |                          |    |    |                                                    |
| 1-F.B.               | 25        | mujer | 51,3         | 63                        | 8                        | 33 | 34 | 452                                                |
| 2-B.S.               | 18        | "     | 57,5         | 77                        | 5                        | 26 | 26 | 620                                                |
| 3-D.B.               | 25        | "     | 60,8         | 94                        | 11                       | 38 | 37 | 810                                                |
| 4-S.E.               | 26        | "     | 58,5         | 80                        | 6                        | 25 | 26 | 655                                                |
| 5-I.O.               | 17        | "     | 62,7         | 119                       | 5                        | 29 | 30 | 1044                                               |
| 6-A.G.               | 50        | "     | 54,3         | 67                        | 4                        | 24 | 25 | 509                                                |
| 7-I.A.               | 44        | "     | 83,7         | 81                        | 7                        | 31 | 30 | 950                                                |
|                      |           |       | $\bar{x}$    | 83                        | 7                        | 29 | 30 | 720                                                |
|                      |           |       | E.S. $\pm$   | 7                         | 1                        | 2  | 2  | 84                                                 |
| <b>Hipertiroides</b> |           |       |              |                           |                          |    |    |                                                    |
| 8-A.R.               | 35        | mujer | 60,4         | 197                       | 69                       | 42 | 24 | 1670                                               |
| 9-J.B.               | 43        | "     | 56,1         | 150                       | 57                       | 68 | 67 | 1170                                               |
| 10-M.S.              | 36        | "     | 55,4         | 203                       | 31                       | 71 | 62 | 1574                                               |
| 11-A.P.              | 32        | "     | 62,5         | 195                       | 51                       | 84 | 71 | 1706                                               |
| 12-M.A.              | 53        | "     | 68,5         | 265                       | 43                       | 80 | 75 | 2541                                               |
| 13-A.B.              | 43        | "     | 45,8         | 157                       | 27                       | 71 | 58 | 1006                                               |
| 14-G.I.              | 22        | "     | 48,4         | 186                       | 36                       | 87 | 83 | 1260                                               |
| 15-A.R.              | 41        | "     | 55,3         | 160                       | 60                       | 67 | 60 | 1239                                               |
|                      |           |       | $\bar{x}$    | 189                       | 43                       | 71 | 63 | 1522                                               |
|                      |           |       | E.S. $\pm$   | 13                        | 5                        | 5  | 6  | 171                                                |
| <b>Hipotiroides</b>  |           |       |              |                           |                          |    |    |                                                    |
| 16-J.M.              | 21        | mujer | 71,0         | 6                         |                          | 2  | 3  | 60                                                 |
| 17-R.F.              | 68        | "     | 58,7         | 18                        |                          | 9  | 8  | 144                                                |
| 18-P.W.              | 43        | "     | 65,5         | 4                         |                          | 1  | 1  | 39                                                 |
| 19-L.P.              | 52        | "     | 67,4         | 5                         |                          | 7  | 8  | 47                                                 |
|                      |           |       | $\bar{x}$    | 8                         |                          | 5  | 5  | 73                                                 |
|                      |           |       | E.S. $\pm$   | 3                         |                          | 2  | 2  | 24                                                 |

TABLA II

|                       | $\lambda 2,1$ | $\lambda 1,2$ | $\lambda 3,2$ | $V_1$ |        | $V_2$ |       |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|-------|--------|-------|-------|
|                       |               |               |               | I.    | % P.C. | I.    | P.C.  |
| <b>Controles</b>      |               |               |               |       |        |       |       |
| 1                     | 241,06        | 28,33         | 1,25          | 1,82  | 3,54   | 14,84 | 28,92 |
| 2                     | 195,03        | 53,52         | 9,70          | 2,05  | 3,56   | 6,33  | 11,01 |
| 3                     | 60,41         | 35,10         | 19,78         | 2,75  | 4,52   | 3,02  | 4,99  |
| 4                     | 72,75         | 48,47         | 16,31         | 5,43  | 9,20   | 6,10  | 10,43 |
| 5                     | 98,09         | 48,05         | 10,91         | 1,49  | 3,17   | 3,31  | 5,28  |
| 6                     | 117,97        | 45,80         | 13,58         | 3,46  | 6,37   | 6,87  | 12,61 |
| 7                     | 112,52        | 50,60         | 10,20         | 3,64  | 4,93   | 6,73  | 8,04  |
|                       |               |               | $\bar{x}$     | 3,02  | 4,93   | 6,74  | 11,61 |
|                       |               |               | S.E.          | 0,49  | 0,82   | 1,48  | 3,08  |
| <b>Hipertiroideos</b> |               |               |               |       |        |       |       |
| 8                     | 171,96        | 33,01         | 5,36          | 2,19  | 3,88   | 9,88  | 16,36 |
| 9                     | 166,90        | 67,52         | 22,13         | 2,06  | 3,96   | 3,83  | 6,83  |
| 10                    | 111,66        | 58,90         | 17,72         | 2,63  | 4,75   | 3,83  | 7,09  |
| 11                    | 347,10        | 20,14         | 10,85         | 0,54  | 0,86   | 6,04  | 9,66  |
| 12                    | 81,66         | 50,90         | 17,27         | 2,67  | 3,90   | 3,19  | 4,66  |
| 13                    | 138,07        | 47,03         | 16,10         | 2,12  | 4,63   | 4,63  | 10,11 |
| 14                    | 69,78         | 24,88         | 16,34         | 2,03  | 4,19   | 3,43  | 7,09  |
| 15                    | 97,23         | 45,83         | 15,66         | 2,82  | 5,10   | 4,45  | 8,05  |
|                       |               |               | $\bar{x}$     | 2,13  | 3,91   | 4,91  | 8,73  |
|                       |               |               | S.E.          | 0,25  | 0,46   | 0,78  | 1,25  |
| <b>Hipotiroidicos</b> |               |               |               |       |        |       |       |
| 16                    | 156,00        | 22,57         | 2,21          | 2,48  | 3,40   | 15,62 | 22,14 |
| 17                    | 90,39         | 26,88         | 2,98          | 2,37  | 4,04   | 7,19  | 12,25 |
| 18                    | 83,22         | 32,75         | 14,59         | 1,75  | 2,67   | 3,09  | 4,70  |
| 19                    | 49,49         | 31,72         | 14,98         | 2,32  | 3,44   | 2,46  | 3,65  |
|                       |               |               | $\bar{x}$     | 2,23  | 3,41   | 7,09  | 10,69 |
|                       |               |               | S.E.          | 0,16  | 0,28   | 3,03  | 4,27  |

TABLA III

|                              | B<br>( $\mu\text{g/l}$ ) | TDM<br>(t./d) | C <sub>1</sub><br>( $\mu\text{g}$ ) | p 2.1<br>( $\mu\text{g/d}$ ) | C <sub>2</sub><br>( $\mu\text{g}$ ) | C <sub>1</sub> + C <sub>2</sub><br>( $\mu\text{g}$ ) | p 0.2<br>( $\mu\text{g/d}$ ) |
|------------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------|
| <i>Controles</i>             |                          |               |                                     |                              |                                     |                                                      |                              |
| 1                            | 1,0                      | 10,6          | 5,5                                 | 1317,2                       | 44,5                                | 50,0                                                 | 55,7                         |
| 2                            | 2,5                      | 61,4          | 5,1                                 | 1001,1                       | 15,8                                | 21,0                                                 | 153,6                        |
| 3                            | 4,6                      | 59,8          | 12,6                                | 763,4                        | 13,9                                | 26,6                                                 | 271,1                        |
| 4                            | 3,4                      | 99,5          | 18,5                                | 1344,3                       | 20,8                                | 39,2                                                 | 330,5                        |
| 5                            | 3,8                      | 36,1          | 7,6                                 | 742,4                        | 12,6                                | 20,2                                                 | 137,4                        |
| 6                            | 3,5                      | 93,3          | 12,1                                | 1478,6                       | 24,1                                | 30,2                                                 | 326,7                        |
| 7                            | 4,4                      | 68,6          | 16,0                                | 1000,1                       | 29,6                                | 45,6                                                 | 302,0                        |
| $\bar{x}$                    | 3,6                      | 62,4          | 11,1                                | 1199,6                       | 23,1                                | 34,1                                                 | 227,0                        |
| E.S.                         | 0,28                     | 14,0          | 1,9                                 | 145,3                        | 4,3                                 | 4,5                                                  | 41,7                         |
| <i>Hipercolesterolemicos</i> |                          |               |                                     |                              |                                     |                                                      |                              |
| 8                            | 1,9                      | 52,6          | 4,2                                 | 716,4                        | 18,7                                | 22,8                                                 | 100,1                        |
| 9                            | 2,3                      | 84,6          | 4,7                                 | 789,1                        | 8,8                                 | 13,5                                                 | 194,8                        |
| 10                           | 2,7                      | 67,9          | 7,1                                 | 793,3                        | 10,4                                | 17,5                                                 | 183,5                        |
| 11                           | 1,9                      | 65,4          | 1,0                                 | 355,4                        | 11,5                                | 12,5                                                 | 124,4                        |
| 12                           | 2,5                      | 55,1          | 6,7                                 | 544,3                        | 8,0                                 | 14,7                                                 | 137,9                        |
| 13                           | 3,5                      | 74,6          | 7,4                                 | 1023,8                       | 16,2                                | 23,6                                                 | 261,1                        |
| 14                           | 2,9                      | 56,1          | 5,9                                 | 410,4                        | 10,0                                | 15,9                                                 | 162,7                        |
| 15                           | 2,4                      | 69,7          | 6,8                                 | 657,3                        | 10,7                                | 17,5                                                 | 167,4                        |
| $\bar{x}$                    | 2,5                      | 65,7          | 5,5                                 | 611,3                        | 11,8                                | 17,3                                                 | 166,5                        |
| E.S.                         | 0.10                     | 3.8           | 0.8                                 | 77.7                         | 1.3                                 | 1.5                                                  | 17.5                         |
| <i>Hipotriuricos</i>         |                          |               |                                     |                              |                                     |                                                      |                              |
| 16                           | 21,4                     | 34,5          | 53,1                                | 8283,8                       | 334,3                               | 387,4                                                | 738,8                        |
| 17                           | 8,2                      | 21,3          | 19,4                                | 1756,3                       | 59,0                                | 78,4                                                 | 175,7                        |
| 18                           | 6,8                      | 45,0          | 11,9                                | 992,7                        | 21,0                                | 32,9                                                 | 306,0                        |
| 19                           | 20,5                     | 36,8          | 68,4                                | 3387,3                       | 77,5                                | 141,0                                                | 1086,6                       |
| $\bar{x}$                    | 16,5                     | 31,9          | 30,2                                | 3605,0                       | 121,7                               | 159,9                                                | 576,8                        |
| E.S.                         | 5,5                      | 8,9           | 13,5                                | 1637,6                       | 71,7                                | 79,0                                                 | 208,2                        |

BIBLIOGRAFIA

1. M.A. PISAREV y N. ALTSCHULER: Acta Endocr. (Kobenhavn) 58, 1968 502.
2. S.C. WARNER: "Thyrotropin", Charles C. Thomas, III, 1963.
3. N. ALTSCHULER, M.A. PISAREV, A.E.A. MITTA y C.A. ORLANDO: Int. J. Appl. Rad. & Isotopes 19, 1968, 625.
4. A. QUERIDO, A.A.H. KASSENAAR y L.D.F. LAMEYER: Acta Endocr. (Kobenhavn) 19, 1955, 152.
5. J. BAKKE, N. LAWRENCE y S. ROYS: J. Clin. Endocr. 22, 1962, 352
6. W.D. ODELL, J.F. WILBER, y R.D. UTIGER: Rec. Progr. Horm. Res. 23, 1967, 47.
7. C. BECKERS, J. MACHIELS, C. SOYEZ y C. CORNETTE: "Symposium on Dinamic Studies with Radioisotopes in Clinical Medicine and Research" Rotterdam, Netherlands, IAEA, SM 136/23, 1970.
8. F.C. GREENWOOD, W.M. HUNTER y J.S. GLOVER: Biochem. J. 89, 1963, 114.
9. M. BARMASCH, G.N. de NUÑEZ, N. ALTSCHULER y A.E.A. MITTA: Datos publicados.
10. J.C. CRESTO, H. ALBANI, O.J. DEGROSSI y A.E.A. MITTA: Asoc. Argent Biol. Med. Nuclear. 1970.
11. W.D. ODELL, P.L. RAYFORD y G.F. ROSS: J. Lab. Clin. Med. 70, 1967, 773
12. O.J. DEGROSSI, I. ROZADOS y R. SOTO: Rev. Argent. Endocr. Metab. 9, 1963, 70.
13. M. BERMAN, E. SHAHAN y M.F. WEISS: Biophys. 2, 1972, 275.
14. R.G.D. STEEL and J.H. TORRIS: "Principles and Procedures of Statistics" McGraw-Hill Book Co., Inc., London, 1960.
15. D.B. DUNCAN: Biometrics 11, 1955, 1.
16. M.I. GREGERSEN y R.A. RAWSON: Physiol. Rev. 39, 1959, 307.



17. O.J. DEGROSSI, A.B. HOUSSAY, J.E. VARELA y E.E. CAPALBO: In "Advances in thyroid research", Page Bross., England. pg. 410, 1961.
18. C. CONTI, M. NEGRI, A. ISIDORI, O. RECCHIA y L. SERENO: Folia Endocrinol (Roma) 15, 1962, 721.
19. D. GITLIN, J. KUMATE y C. MORALES: J. Clin. Endocr. 25, 1965, 1599.
20. Z. LARON, S. MANHEIMER y S. GUTTMAN: Nature (London) 207, 1965, 298.
21. D.P. CAMERON, H.G. BURGER, K.J. CATT y A. DOIG: J. Clin. Invest. 48, 1969, 1600.
22. C. BECKERS, B. de CROMBRUGGHS y M. de VISSCHER: Ann. Endocr. (Paris) 23, 1962, 238.

