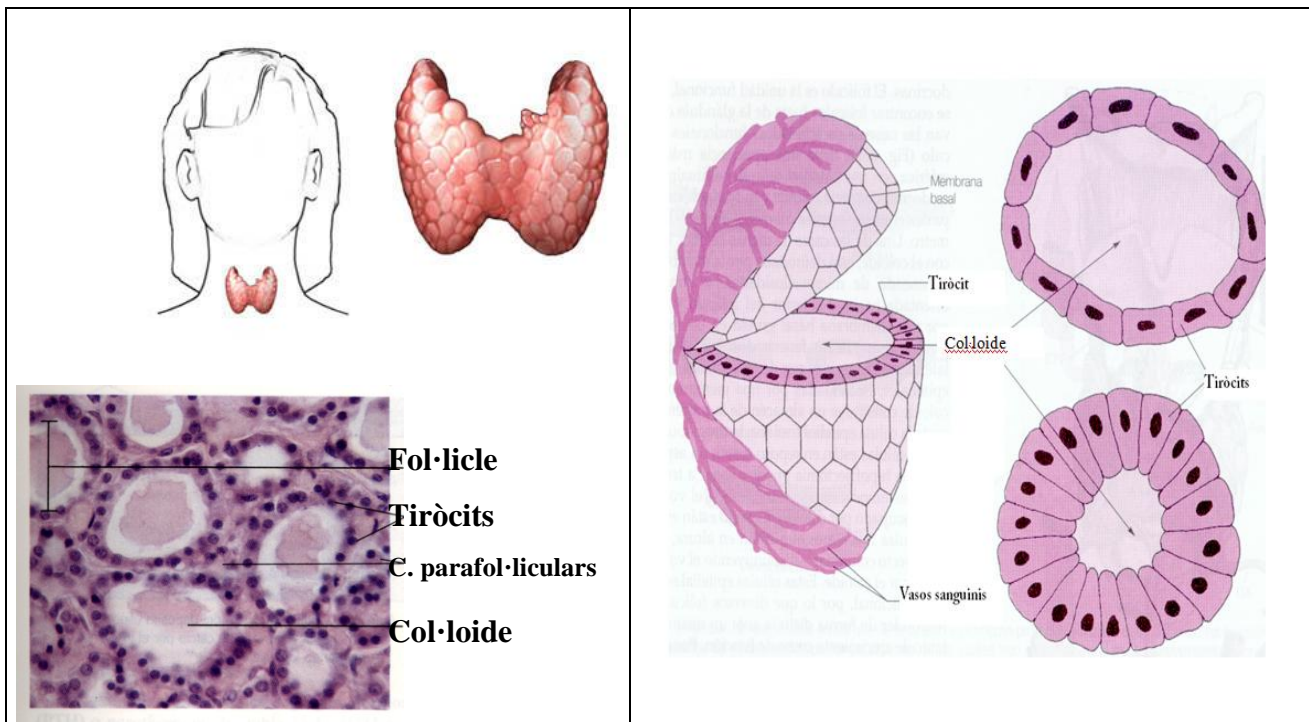


FISIOLOGIA DE LA GLÀNDULA TIROIDE

- 1. Anatomia i histologia funcional de la tiroide**
- 2. Estructura química de les hormones tiroïdals**
- 3. Síntesi d'hormones tiroïdals**
 - 3.1. Captació del iodur: bomba de iode**
 - 3.2. Síntesi de l'estructura proteica de la tiroglobulina**
 - 3.3. Oxidació del iodur**
 - 3.4. Iodació de la tiroglobulina: *organificació* del iode**
 - 3.5. Reaccions d'acoblament entre els residus de tirosina iodats**
 - 3.6. Alliberament de les formes hormonals actives**
- 4. Transport plasmàtic de les hormones tiroïdals**
- 5. Transport i metabolisme**
 - 5.1. Transport a través de la membrana plasmàtica**
 - 5.2. Catabolisme i eliminació**
- 6. Mecanisme d'acció**
 - 6.1. Accions genòmiques**
 - 6.2. Accions no genòmiques**
- 7. Efectes fisiològics**
 - 7.1. Consideracions prèvies**
 - 7.2. Efectes metabòlics**
 - 7.3. Interaccions amb el sistema nerviós simpàtic**
 - 7.4. Efectes sobre el sistema cardiovascular i respiratori**
 - 7.5. Efectes sobre el creixement corporal normal**
 - 7.6. Efectes sobre la funció muscular**
 - 7.7. Efectes sobre el sistema nerviós**
 - 7.8. Efectes sobre el sistema digestiu**
 - 7.9. Efectes sobre altres eixos endocrins i sobre la funció sexual**
- 8. Regulació de la funció tiroïdal**
 - 8.1. Eix hipotalamohipofisotiroïdal**
 - 8.2. Autoregulació tiroïdal**
 - 8.3. Regulació local**
- 9. Abreviatures**
- 10. Bibliografia**

1. Anatomia i histologia funcional de la tiroide

La glàndula tiroide es troba adherida a la tràquea just per sota de la laringe. Consta de dos lòbuls plans connectats per un istme i, en una persona adulta, pesa entre 15 i 20 grams. Es tracta d'un teixit molt vascularitzat que presenta una de les taxes de flux sanguini més elevades de l'organisme. La innervació autònoma és a càrrec del nervi vague i dels troncs simpàtics cervicals, que regulen l'activitat i el flux sanguini en la glàndula.



Histològicament, es troba constituïda per una agrupació de milers de fol·licles, d'aparença més o menys esfèrica, que constitueixen «la unitat funcional tiroïdal». Al centre de cada fol·licle hi ha una cavitat plena d'un col·loide, compost majoritàriament per una glicoproteïna iodada anomenada tiroglobulina, envoltada per una monocapa de cèl·lules epitelials anomenades cèl·lules fol·liculars o tiròcits. Entre els diferents fol·licles es troben les cèl·lules parafol·liculars o cèl·lules C encarregades de la síntesi de la calcitonina, una hormona que s'estudiarà en el tema de l'homeòstasi fosfocàlcica.

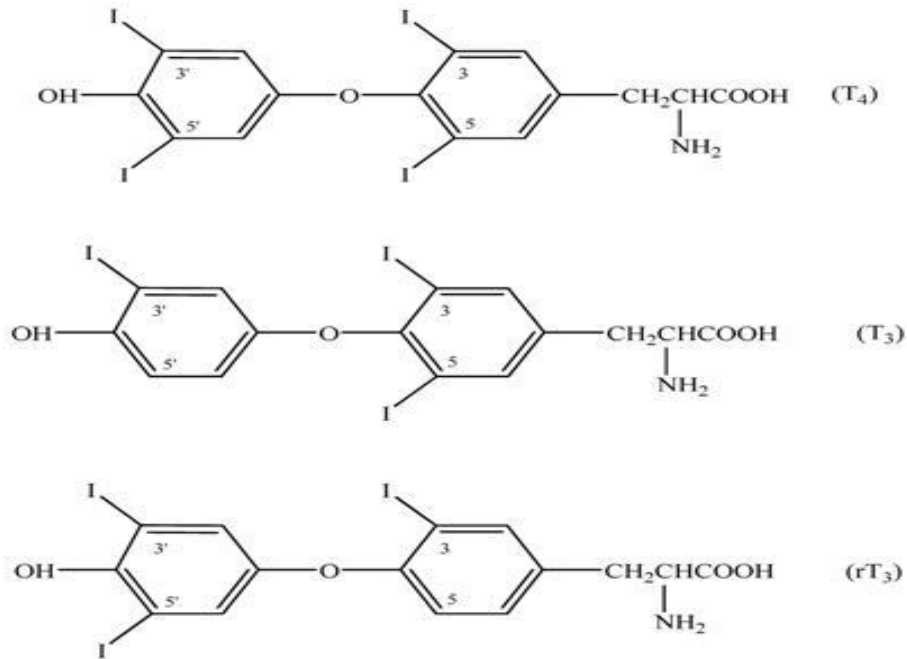
L'aspecte dels fol·licles varia d'acord amb l'activitat de la glàndula. Durant els períodes d'inactivitat, els fol·licles són plens del col·loide i els tiròcits adopten un aspecte aplanat. Al contrari, quan la glàndula s'activa, els fol·licles contenen poca quantitat de col·loide i les cèl·lules fol·liculars adopten un aspecte columnar.

2. Estructura química de les hormones tiroïdals

La glàndula tiroïdal produeix dues hormones iodades, la tiroxina (T_4) i la triiodotironina

(T₃). El producte majoritari de la secreció tiroïdal és la 3,5,3',5'-tetraiodotironina o tiroxina, que conté quatre àtoms de iode, per la qual cosa també és coneguda com a T₄. La 3,5,3'-triiodotironina o T₃ es diferencia de la T₄ en el fet que presenta un àtom de iode menys en l'anell fenòlic. És sintetitzada de manera minoritària per la glàndula i també en teixits extratiroïdals per desiodació de la T₄. Per a la majoria dels efectes, la forma activa és la T₃, i per això la T₄ es podria catalogar en molts sentits com una prohormona.

La 3,3',5'-triiodotironina o T₃ inversa (rT₃) és un producte metabòlic sense acció hormonal, que es diferencia de la T₃ únicament per la localització d'un dels tres àtoms de iode.



3. Síntesi d'hormones tiroïdals

El iode és l'element limitant en la síntesi d'aquestes hormones. En els adults, les necessitats dietètiques mínimes diàries són d'uns 150 µg.

ELS REQUERIMENTS DIARIS QUE ESTABLEIX L'OMS SÓN ELS SEGÜENTS:

Xiquets, fins als 12 mesos	50 µg
Xiquets, d'1 a 6 anys	90 µg
Xiquets, de 7 a 12 anys	120 µg
Xiquets de més de 12 anys i adults	150 µg
Dones embarassades i en la lactància	200-300 µg

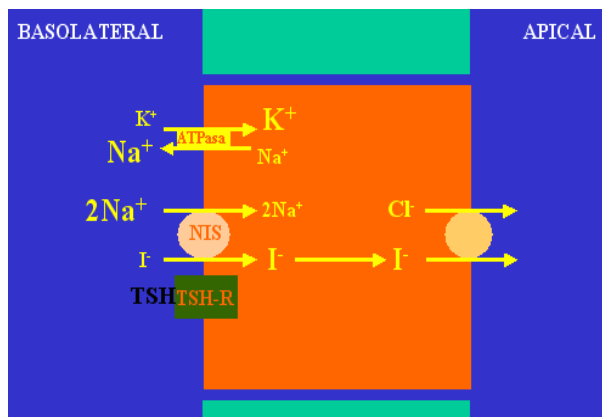
El iode s'absorbeix principalment en l'intestí prim en forma de iodur. Per a la síntesi d'hormones tiroïdals, cal que els fol·licles captin el iode de la sang i l'incorporen als

residus de tirosina de la tiroglobulina, que és una glicoproteïna sintetitzada per les cèl·lules fol·liculars.

3.1. Captació del iodur: bomba de iode

En la membrana basal de les cèl·lules fol·liculars hi ha un transportador anomenat NIS (*simportador* Na^+/I^-) que incorpora ions iodur des de la sang a les cèl·lules per un mecanisme de transport actiu secundari acoblat al sodi. El gradient de sodi es manté gràcies a l'activitat de la bomba de Na^+/K^+ . Amb aquest mecanisme aconseguim concentrar iodur en la tiroide entre unes 20 a 40 vegades respecte a la seua concentració plasmàtica.

Dins dels tiròcits, el iodur és transportat des de la membrana basal fins a la membrana apical, on s'ha caracteritzat un segon transportador I^-/Cl^- , també anomenat *pendrin*, que transporta el iodur fins a la llum col·loïdal. L'activitat de tots dos transportadors (NIS i *pendrin*) augmenta sota l'estímul de la TSH (o tiotropina) que indueix d'aquesta manera un increment en la captació de iodur per la tiroide.



3.2. Síntesi de l'estructura proteica de la tiroglobulina

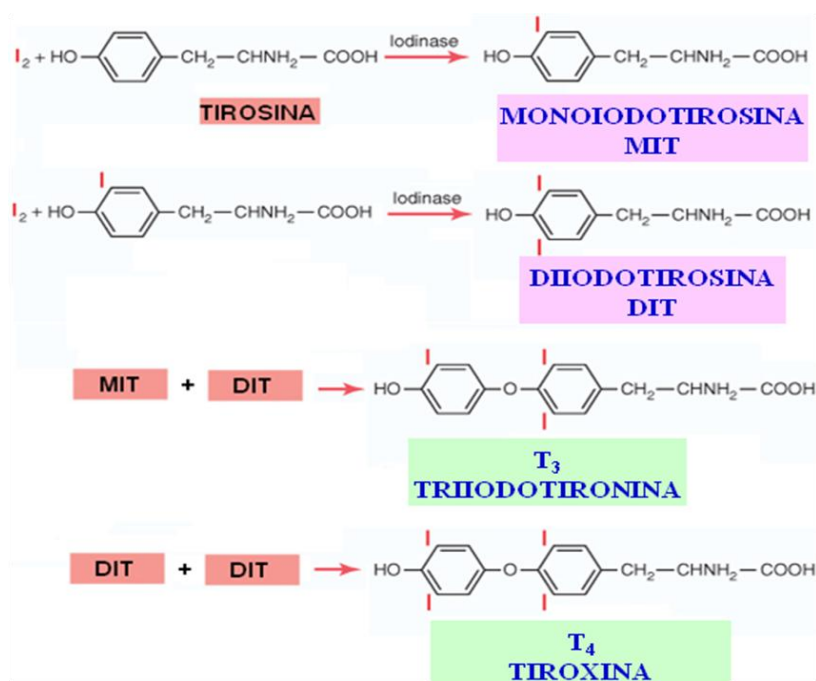
La biosíntesi de la tiroglobulina es produeix de manera molt semblant a unes altres glicoproteïnes. Després de la síntesi proteica en els ribosomes, la glicosilació té lloc en el reticle endoplasmàtic i es completa en l'aparell de Golgi. La proteïna completa s'empaqueta en vesícules exocítiques que es desplacen cap a la membrana apical i alliberen el contingut en la llum fol·licular.

3.3. Oxidació del iodur

Abans que el iodur pugui incorporar-se a la tiroglobulina s'ha d'oxidar, la qual cosa és possible gràcies a l'activitat de la tiroperoxidasa, un enzim ubicat en la membrana apical dels tiròcits.

3.4. Iodació de la tiroglobulina: organificació del iode

Els residus de tirosina units a la molècula de tiroglobulina per enllaços peptídics es troben en el col·loide. Quan el iode s'uneix a la posició *orto* d'un dels residus de tirosina, es forma la moniodotirosina (MIT). Una segona iodació en posició 5 dóna lloc a la diiodotirosina (DIT). Cada molècula de tiroglobulina té aproximadament uns 134 residus de tirosina, però només un terç d'aquests estan disponibles per a la iodació, perquè se situen adequadament en la superfície de la glicoproteïna. Per això, en qualsevol cas, la tiroglobulina tindrà entre un 0,5 i un 1% de iode.



3.5. Reaccions d'acoblament entre els residus de tirosina iodats

Després de la iodació, es produeixen reaccions d'acoblament entre els residus de MIT i DIT per tal de sintetitzar les hormones actives. La interacció de dues molècules de DIT dóna lloc a la formació de T₄, i si l'acoblament es produeix entre un residu de DIT i un de MIT, es forma T₃, i s'allibera en els dos casos un residu d'alanina. Després de tot el procés, les hormones queden incorporades a la cadena polipeptídica de la tiroglobulina. Aquestes reaccions són catalitzades per la tiroperoxidasa i, perquè es duguen a terme, cal que es generi peròxid d'hidrogen. D'altra banda, l'estructura terciària de la tiroglobulina té un paper essencial per a permetre el procés d'acoblament.

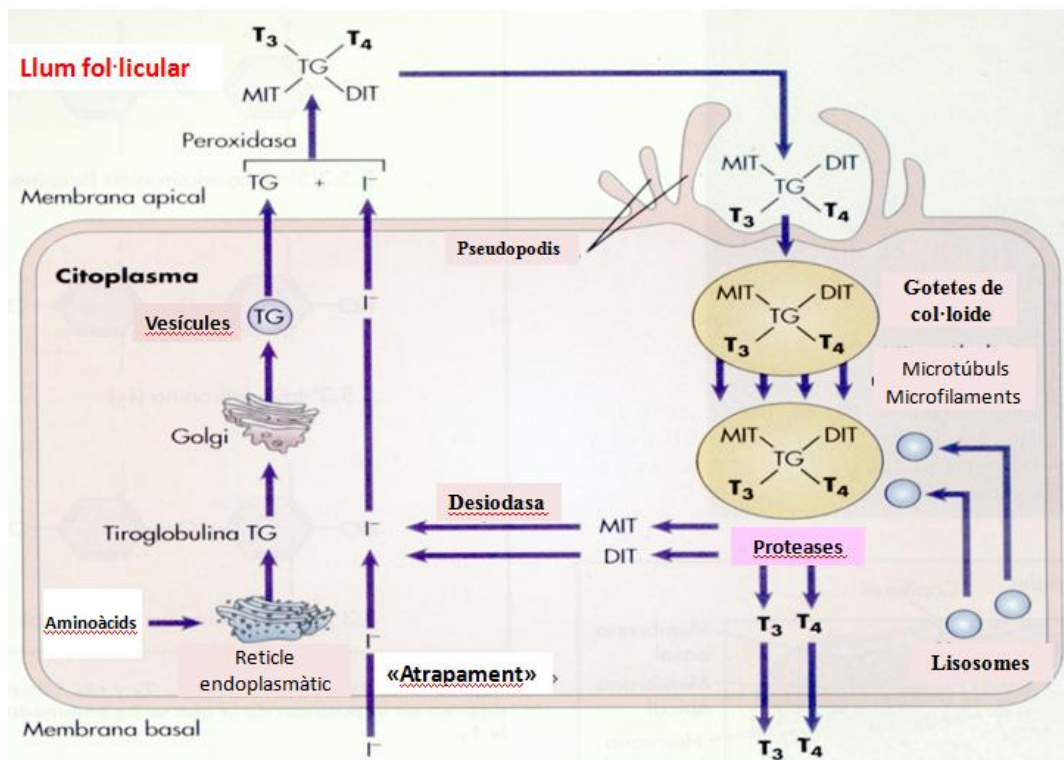
La proporció habitual T₄:T₃ en la tiroglobulina és de 10:1, que conté, a més, restes de DIT i MIT que no han arribat a acoblar-se i quantitats petites de rT₃ i 3,3'-diiodotironina. Si la

ingesta de iode és insuficient, es formen menys residus de DIT que de MIT, i s'afavoreix així la producció de T_3 , amb la qual cosa hi ha un menor consum de iode i un augment de la síntesi de la forma hormonal més activa. Aquest fenomen és conegut com a *síntesi preferencial de T_3* .

3.6. Alliberament de les formes hormonals actives

Una vegada iodada, la tiroglobulina s'emmagatzema en la llum col·loïdal. Quan les cèl·lules fol·liculars són estimulades, emeten uns pseudopodis que recaptin tiroglobulina per un procés de micropinocitosi. Les vesícules endocítiques es fusionen amb lisosomes, de manera que les proteases lisosòmiques degraden la tiroglobulina, al mateix temps que els fagolisosomes es desplacen cap la vora basal del tiròcit.

La degradació proteolítica de la tiroglobulina provoca l'alliberament de la T_3 , la T_4 , les restes de MIT i DIT, i els altres aminoàcids que formen la tiroglobulina. Les molècules de MIT i DIT alliberades no es vessen directament en el torrent circulatori, sinó que són desiodades i el iode alliberat és reutilitzat per a la síntesi de noves hormones tiroïdals.



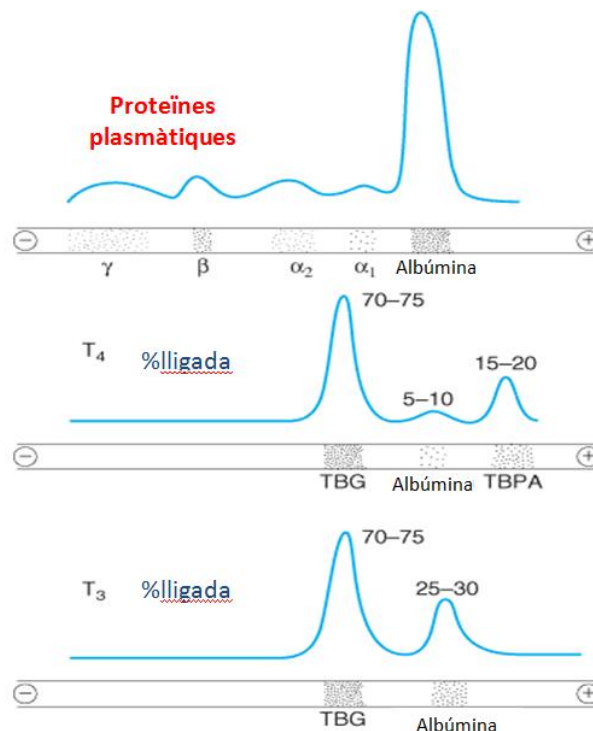
Berne i Levi, *Fisiología*

Abans de passar al torrent circulatori, part de la T_4 pot ser convertida en T_3 per acció de la 5'-iodotironina desiodasa. Aquest enzim és molt semblant a la desiodasa-I d'altres teixits, excepte per la particularitat que la isoforma present en la tiroide és estimulada per la TSH, que indueix d'aquesta manera un augment en la producció de T_3 .

Es poden detectar petites quantitats de tiroglobulina en plasma. Tot indica que una petita part de la tiroglobulina englobada en les vesícules no arriba a fusionar-se amb els lisosomes i és transportada directament a la membrana basal i es vessa en la sang. Les hormones que queden incorporades a la tiroglobulina plasmàtica són inactives, ja que no poden ser alliberades ni entrar en les cèl·lules, per la qual cosa se suposa que aquest és un mecanisme que evita que s'alliberen en la circulació una quantitat excessiva d'hormones actives.

4. Transport plasmàtic de les hormones tiroïdals

La concentració plasmàtica total de T_4 és d'uns 8 $\mu\text{g}/\text{dl}$, i al voltant de 0,12 $\mu\text{g}/\text{dl}$ la de T_3 . Circulen unides a proteïnes plasmàtiques i en l'ésser humà la fracció lliure és inferior al 0,02% per a la T_4 , i fins a un 0,41% per a la T_3 . La major afinitat per les proteïnes plasmàtiques de la T_4 explica que tinga una taxa d'aclariment metabòlica més lenta i una semivida biològica més alta (7 dies) que la T_3 (menys de 24 hores).



El transportador plasmàtic principal d'hormones tiroïdals és la globulina transportadora de tiroxina (TBG). Unes altres proteïnes que intervenen en el transport esmentat són la transtirretina i l'albúmina. Totes aquestes proteïnes tenen un paper molt important perquè augmenten la reserva d'hormona circulant, retarden el seu metabolisme i la depuració plasmàtica i minimitzen d'aquesta manera els efectes de canvis bruscos en l'activitat de la glàndula. Quan es produeix un descens transitori dels nivells de T_3 o T_4 lliure, es dissocien part de les hormones unides a proteïnes plasmàtiques i viceversa. D'aquesta manera, les proteïnes plasmàtiques emmagatzemen i faciliten el manteniment d'una aportació regular i

constant de la forma lliure en els teixits, la qual cosa és de gran importància si tenim en compte que només les fraccions lliures són biològicament actives i, a més, són les responsables del control per retroalimentació negativa sobre la hipòfisi.

5. Transport i metabolisme

5.1. Transport a través de la membrana plasmàtica

Tant perquè tinguen efectes fisiològics com perquè es metabolitzen és necessari que les hormones tiroïdals entren dins les cèl·lules. En un principi, el seu caràcter lipòfil va fer pensar que l'entrada en les cèl·lules es realitzava per difusió passiva, però avui dia aquesta possibilitat s'ha descartat.

Actualment, els possibles transportadors encara es troben en procés de caracterització, però tot sembla indicar que hi ha mecanismes diversos implicats:

- Un transport amb una afinitat elevada per les hormones tiroïdals, que depèn de la ATP i del fet que hi haja un gradient de Na^+ , l'activitat del qual és especialment important en el fetge.
- Hi ha, a més, uns altres transportadors amb menys afinitat per les hormones tiroïdals, que no semblen estar acoblats al transport de Na^+ , ni ser ATP dependents.

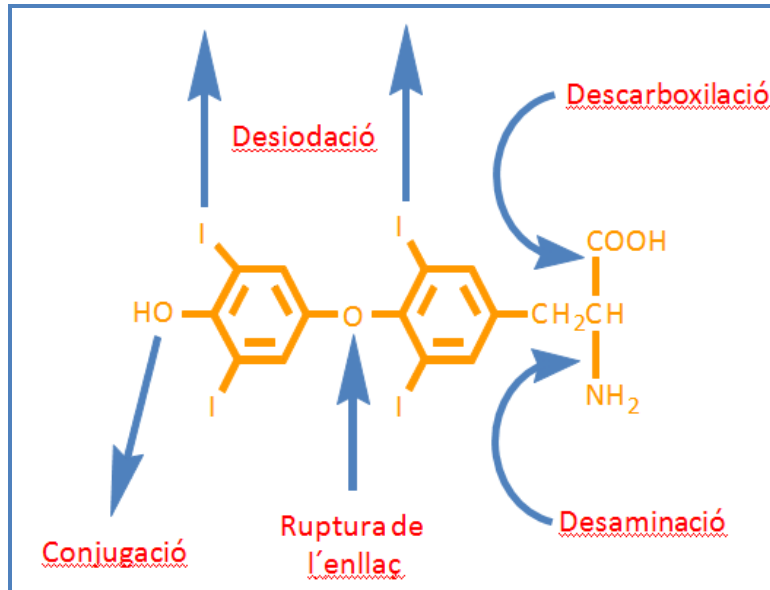
El més probable és que en cada teixit hi haja transportadors diversos, i fins i tot que hi haja transportadors diferents per a cada hormona. Del que no cal dubtar-ne gens és que el tipus i l'activitat d'aquests transportadors és, almenys potencialment, un altre punt important de regulació de l'efecte hormonal final, ja que controlen la quantitat de T_3 i T_4 que entra en cada teixit i, per tant, tindrà efectes biològics.

5.2. Catabolisme i eliminació

La via més important de metabolització de la T_3 i la T_4 , tant qualitativament com quantitativament, és la desiodació progressiva i en cadena. Aquestes reaccions són catalitzades per uns enzims coneguts com a desiodases, de les quals es coneixen tres formes diferents: la desiodasa I, II i III (DI, DII i DIII), que pertanyen a una família de selenoproteïnes.

Quan la T_4 perd un àtom de iode en posició 5', es forma T_3 . Aquesta reacció és catalitzada tant per la desiodasa tipus I com per la de tipus II, i es tracta en realitat d'un procés d'activació, ja que, com hem dit abans, pel que fa a la major part dels efectes fisiològics, la T_3 és la forma hormonal activa. De fet, la tiroide només produeix un 20% de la T_3 circulant, i es considera la DI hepàtica com una de les fonts principals de T_3 circulant. La DII és

important en la producció local de T_3 en teixits com ara el sistema nerviós o la hipòfisi. La DIII catalitza la desiodació en la posició 5 de l'anell intern, per la qual cosa se la considera la font principal de rT_3 plasmàtica.



Les hormones tiroïdals i els seus derivats desiodats poden conjuguar-se en el fetge o en el ronyó amb àcid glucurònic o amb sulfats a través del grup hidroxil en posició 4', i ser eliminades tant per l'orina com per la bilis.

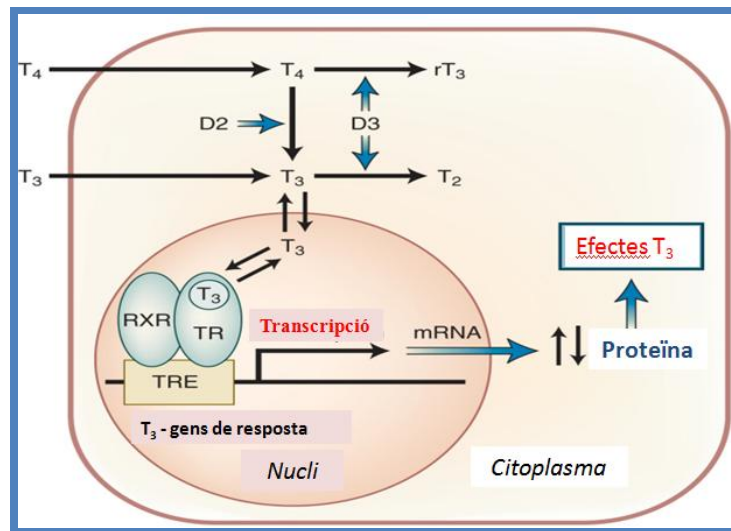
Com altres aminoàcids, també poden ser desaminades o descarboxilades i formar-ne derivats propiònics (triiodopropiònic i tetraiodopropiònic) i derivats acètics (triiodoacètic i tetraiodoacètic), que també són desiodats abans d'eliminar-se.

6. Mecanisme d'acció

6.1. Accions genòmiques

Per a realitzar les seues accions fisiològiques, la T_3 s'ha d'unir a receptors nuclears, de manera que el conjunt hormona-receptor modula la transcripció gènica, augmentant-la o disminuint-la, i controla d'aquesta manera la síntesi de proteïnes i d'enzims clau en els processos biològics que regulen les hormones tiroïdals.

Els efectes hormonals poden tardar des de diverses hores fins a diversos dies a manifestar-se, un temps necessari perquè puguin dur-se a terme els canvis en l'expressió gènica. Hi ha diversos tipus de receptors nuclears i tots ells presenten una afinitat major per la T_3 (recordem que, per això, la T_4 és considerada com una prohormona). Cada teixit tindrà una resposta diferent a les hormones esmentades, segons tinga o no receptors.



6.2. Accions no genòmiques

A vegades s'observen efectes immediats després de la utilització d'hormones tiroïdals, cosa que resulta difícil d'explicar si tenim en compte el temps necessari perquè s'activen els canvis en l'expressió gènica.

També s'ha pogut comprovar que fins i tot la T₄ podria tenir determinats efectes biològics que resulten difícils d'explicar si tenim en compte la seua baixa afinitat pels receptors nuclears. Per tot això s'està estudiant la possibilitat que les hormones tiroïdals hi puguin actuar mitjançant altres mecanismes d'acció.

7. Efectes fisiològics

7.1. Consideracions prèvies

Abans de començar a estudiar els efectes fisiològics de les hormones tiroïdals hem de tenir en compte que les hormones esmentades són essencials per a la vida en l'ésser humà. No hi ha un únic teixit diana, perquè tenen efectes en tot l'organisme, ni un procés diana, ja que les hormones tiroïdals poden influir en diversos processos biològics dins d'un mateix tipus cel·lular. A més, un mateix teixit pot reaccionar de manera diferent en les hormones tiroïdals segons la fase de desenvolupament en què es trobe. Finalment, no hem d'oblidar que les respostes biològiques poden tardar pocs minuts o dies a aparèixer.

La informació sobre els efectes de les hormones tiroïdals s'ha obtingut a partir d'investigacions *in vitro*, a partir d'estudis amb animals d'experimentació o estudis clínics amb éssers humans amb glàndules tiroïdals hiperactives, o amb un grau insuficient d'activitat, és a dir, amb pacients que pateixen hipertiroïdisme o hipotiroïdisme.

7.2. Efectes metabòlics

Les secrecions de la tiroide tenen efectes sobre pràcticament tots els processos

metabòlics de l'organisme, bé actuant directament sobre els sistemes enzimàtics implicats, o bé, indirectament, potenciant les accions d'altres hormones, com la insulina o les catecolamines. Solen presentar una resposta concentració dependent, de manera que, en general, a concentracions baixes són biosintètiques o anabòliques, i a concentracions altes predominen els efectes catabòlics.

Les hormones tiroïdals estimulen totes les fases del metabolisme glicídic. Augmenten la taxa d'absorció intestinal de la glucosa, la secreció d'insulina i la captació de glucosa en les cèl·lules del múscul esquelètic i el teixit adipós. En baixes concentracions semblen potenciar els efectes de la insulina, és a dir, estimulen la síntesi de glucogen i la utilització de glucosa per les cèl·lules. Tanmateix, quan els seus nivells augmenten, estimulen tant la glucogenòlisi com la gluconeogènesi i, per tant, intensifiquen les accions de l'adrenalina.

Pel que fa al metabolisme dels greixos, estimulen tant la lipogènesi com la lipòlisi, ja que regulen l'expressió de molts enzims del metabolisme lipídic. En general, les hormones tiroïdals produeixen depleció dels dipòsits de greixos corporals, pèrdua de pes i disminució dels nivells plasmàtics de colesterol, fosfolípids i triglicèrids. Una part de la potent acció lipolítica de les hormones tiroïdals és deguda al fet que incrementen la resposta del teixit adipós i del fetge a l'activitat de les catecolamines.

La T_3 estimula la captació d'aminoàcids i la síntesi de proteïnes tant estructurals com funcionals, cosa que es posa en evidència pel fet que la síntesi proteica es troba disminuïda en persones amb hipotiroïdisme. Però quan els nivells plasmàtics s'eleva, hi apareix pèrdua de massa muscular, debilitat i balanç de nitrogen negatiu.

En general, l'activitat metabòlica de l'organisme es veu incrementada per les hormones tiroïdals. En pacients amb hipertiroïdisme, el metabolisme basal pot augmentar entre un 60 i un 100% per damunt del valor normal, cosa que té com a conseqüència immediata un augment en el consum d'oxigen i de la producció de calor (calorigènesi o termogènesi). Aquest efecte calorigènic és important en la regulació de la temperatura corporal i, en especial, en l'adaptació a entorns freds, malgrat que la taxa d'activitat metabòlica no comença a augmentar fins a un dia o més després de l'augment de la secreció hormonal. És, per tant, fonamental que els nivells hormonals es mantinguin dins d'uns límits fisiològics, per tal d'aconseguir que hi haja un balanç energètic equilibrat en l'organisme, ja que l'excés provoca:

- Intolerància a la calor i, fins i tot, un augment lleuger de la temperatura corporal, que té tendència a ser contrarestada per l'activació de mecanismes dissipadors de la calor, com ara la vasodilatació perifèrica i l'augment de la sudoració.

- Un elevat consum de substrats metabòlics que pot causar pèrdua de pes, que pot ser o no compensat per l'augment de la ingesta, ja que s'estimula la gana.

7.3. Interaccions amb el sistema nerviós simpàtic

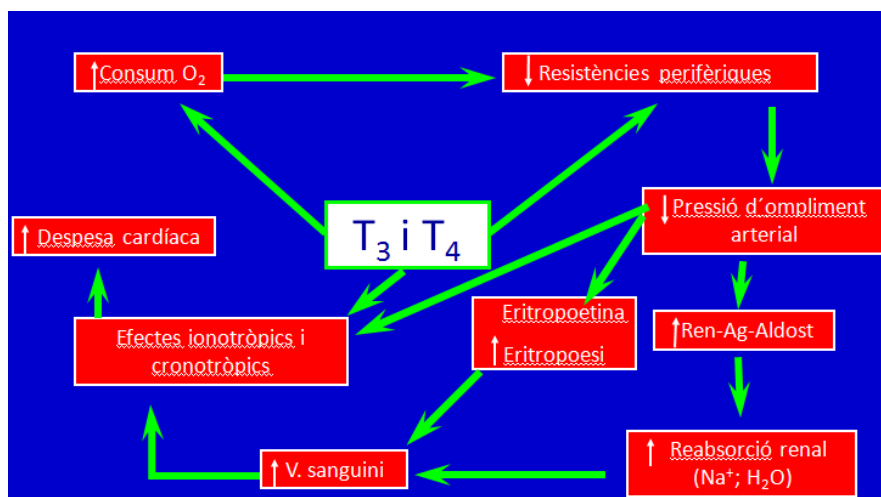
El sistema nerviós simpàtic comparteix una sèrie d'efectes amb les hormones tiroïdals, incloent-hi l'augment del metabolisme basal, la calorigènesi, la freqüència cardíaca i l'excitació de sistema nerviós central.

Les hormones tiroïdals incrementen el nombre de receptors β -adrenèrgics, potencien l'activitat de l'adenilciclasa i els nivells d'AMPC intracel·lulars; de manera que, globalment, es pot dir que potencien la resposta simpàtica de l'organisme.

7.4. Efectes sobre el sistema cardiovascular i respiratori

Les hormones tiroïdals presenten molts efectes cardiovasculars, alguns dels quals són conseqüència de l'acció directa sobre el miocardi i sobre el sistema vascular, mentre que uns altres són deguts a la interacció amb les catecolamines i el sistema nerviós simpàtic. L'increment general del metabolisme provocat per les hormones tiroïdals té com a conseqüència:

- L'augment de les necessitats d'O₂ i la producció de CO₂.
- La vasodilatació en quasi tots els teixits de l'organisme, cosa que incrementa el flux sanguini perifèric.
- L'activació de l'eix renina-angiotensina-aldosterona, amb el consegüent increment de la reabsorció d'aigua i de sodi que produeix l'augment del volum sanguini.



El conjunt d'aquests processos indueix un increment de la despesa cardíaca, que es veu potenciada perquè la T₃ augmenta la freqüència cardíaca i la força de contracció, probablement pel fet que potencia els efectes inotrópics i cronotrópics de les

catecolamines. En definitiva, sota l'estímul de les hormones tiroïdals, augmenta la pressió sistòlica (a causa de l'increment de la despesa cardíaca) i disminueix la pressió diastòlica (per la vasodilatació perifèrica).

A més, l'augment de la producció de CO₂ activa el centre respiratori i provoca un augment de la freqüència i la profunditat de la respiració, cosa que incrementa l'aportació d'oxigen necessari per a mantenir el consum metabòlic.

7.5. Efectes sobre el creixement corporal normal

Les hormones tiroïdals promouen el creixement corporal normal, ja que:

- Estimulen l'expressió del gen de la GH i la producció de somatomedines hepàtiques, per la qual cosa l'hipotiroïdisme en la infància pot produir retard en el creixement o fins i tot nanisme.
- Activen l'expressió de molts enzims i proteïnes estructurals del múscul esquelètic, del fetge, del cor i d'altres teixits.
- Incrementen l'activitat d'osteoblasts i osteoclasts encarregats de la síntesi i de la resorció òssia, respectivament. Així, la T₃ participa en el control del creixement ossi durant la infància i en el manteniment de la densitat òssia en els adults.
- La progressió regular del desenvolupament i l'erupció dental depenen de les hormones tiroïdals, com també el cicle normal de renovació epidèrmic i dels fol·licles pilosos, cosa que és evident si tenim en compte que tots els trastorns tiroïdals produeixen alteracions d'aquests processos.

7.6. Efectes sobre la funció muscular

Gràcies al paper que tenen en la regulació del creixement, les hormones tiroïdals incideixen en la miogènesi i en la maduració de la musculatura llisa, cardíaca i esquelètica.

A més, són essencials tant pel manteniment del to muscular com per la regulació de la contracció i la relaxació muscular. Un lleuger augment de T₃ sol fer que els músculs reaccionen amb vigor. No obstant això, quan la quantitat d'hormona és excessiva, els músculs es debiliten a causa de l'excessiu catabolisme proteic.

7.7. Efectes sobre el sistema nerviós

Durant el desenvolupament embrionari, el dèficit d'hormones tiroïdals, tant per alteracions congènites com per una carència dietètica de iode, produeix retard mental, alteracions

motores i/o sordmudesa, a més de nanisme.

L'hipotiroïdisme congènit es pot pal·liar parcialment durant l'embaràs, ja que les hormones tiroïdals de la mare poden passar al fetus a través de la membrana placentària, però després del part és imprescindible iniciar el tractament hormonal substitutori si es vol evitar el retard mental permanent (cretinisme).

Tant en els xiquets com en els adults, les hormones tiroïdals augmenten la velocitat i l'amplitud dels reflexos, la vigília, l'atenció, la sensibilitat a estímuls diversos, la memòria, la capacitat d'aprenentatge i, fins i tot, el to emocional depèn del fet que les concentracions hormonals siguin les adequades. Probablement per això, en l'hipotiroïdisme, l'activitat mental disminueix i apareix somnolència, just al contrari que en l'hipertiroïdisme, que produeix nerviosisme, insomni, son intranquil, tremolors, etc.

No cal descartar que alguns d'aquests efectes siguin causats perquè les hormones tiroïdals incrementen en el teixit nerviós la resposta a les catecolamines.

7.8. Efectes sobre el sistema digestiu

Les hormones tiroïdals regulen la motilitat gastrointestinal i la producció de suc digestiu. De fet, en les persones amb hipertiroïdisme, s'incrementen les secrecions i la motilitat de l'aparell gastrointestinal, i s'arriben a produir processos diarreïcs. Al contrari, l'hipotiroïdisme sol anar acompanyat de restrenyiment.

7.9. Efectes sobre altres eixos endocrins i sobre la funció sexual

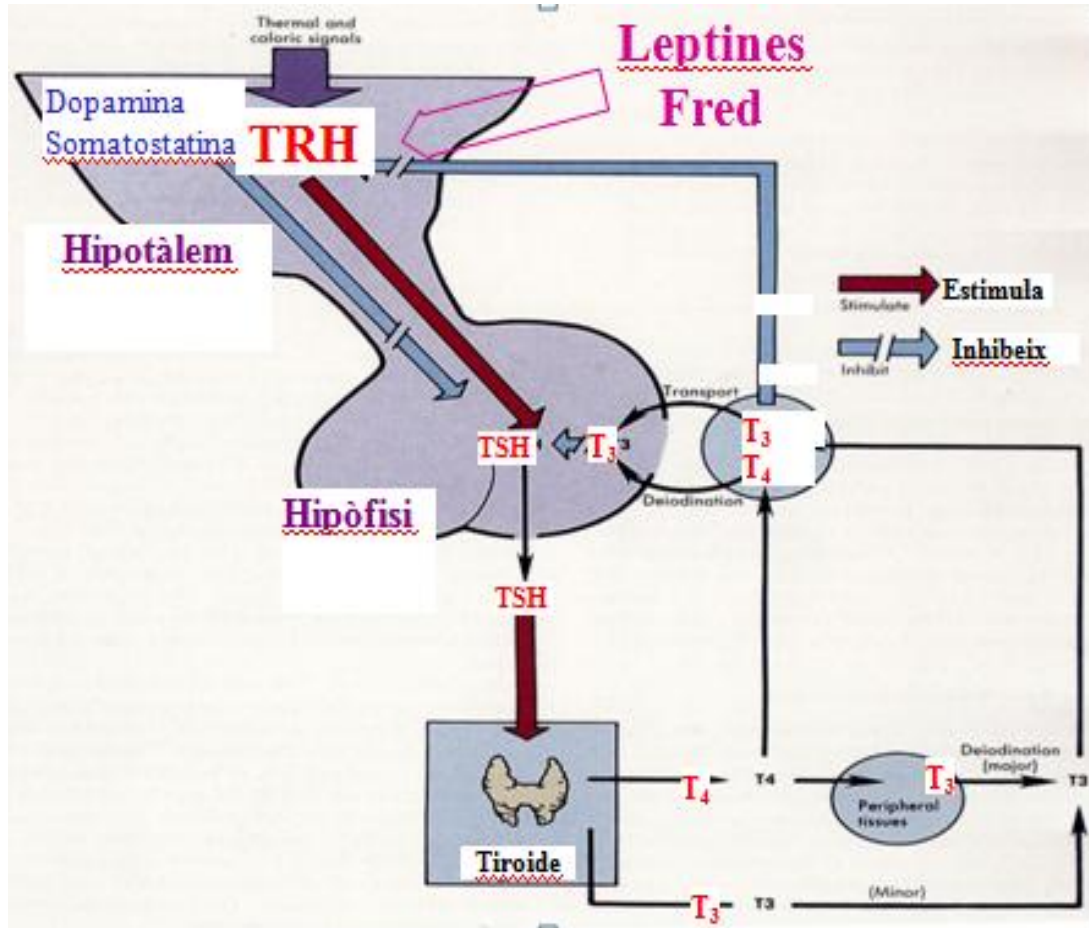
Com a norma general, incrementen la producció hormonal d'altres glàndules, si bé és cert que, quan s'incrementa el metabolisme corporal, també s'incrementen les necessitats hormonals de l'organisme i el catabolisme d'altres hormones. Els trastorns tiroïdals solen anar acompanyats de trastorns en la funció sexual, que es manifesten amb pèrdua de la libido i impotència en els homes i, en el cas de les dones, solen produir-se, a més, cicles anovulatoris i alteracions menstruals.

8. Regulació de la funció tiroïdal

8.1. Eix hipotalamohipofisotiroïdal

L'eix tiroïdal és un exemple clàssic de circuit de retroalimentació endocrí. L'estímul principal de la secreció de les hormones tiroïdals és la *tirotropina* o *hormona tiroïdostimulant* (TSH), produïda per les cèl·lules tiròtropes de l'adenohipòfisi. L'estímul

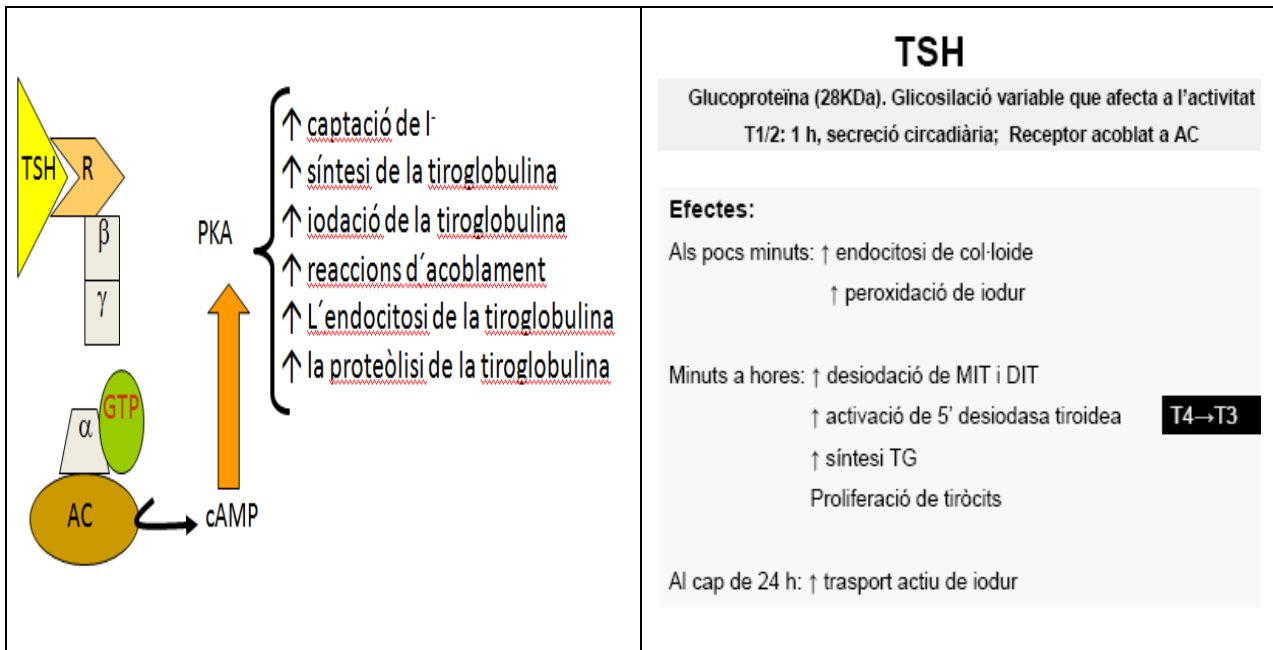
directe per a incrementar la producció i l'alliberament de TSH és l'hormona alliberadora de tirotròpina, tiroiberina o TRH hipotalàmica. La T_3 , al seu torn, inhibeix per retroalimentació negativa la síntesi i l'alliberament de TRH i de TSH, i es mantenen d'aquesta manera els nivells plasmàtics d'hormones tiroïdals dins dels nivells fisiològics.



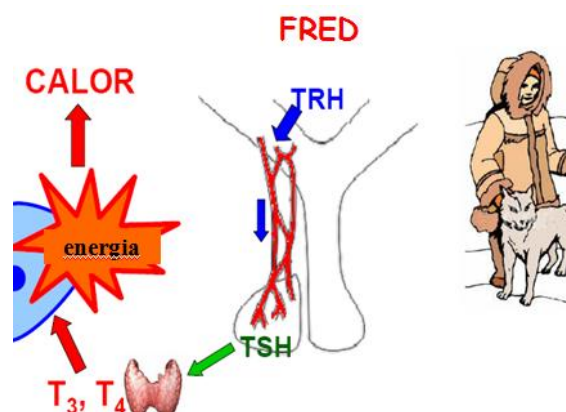
La TRH és el tripèptid piroglutamina-histidina-prolina-amida sintetitzat pels nuclis paraventriculars de l'hipotàlem. És emmagatzemat en l'eminència mitjana, des d'on és alliberada en els vasos sanguinis portals de l'eix hipotalamohipofític. Quan s'uneix als seus receptors de les cèl·lules tiròtopes, s'activa la via del Ca^{+2} /inositol trifosfat, cosa que provoca un augment de la producció i l'alliberament de la TSH per excitosi. Si l'estímul s'hi manté durant molt de temps, disminueixen el nombre de receptors, i així va perdent eficàcia.

La concentració plasmàtica de TSH s'expressa en unitats d'activitat biològica i oscil·la entre 0,4-5,5 U/l. Quan s'uneix als seus receptors situats en la membrana basal de les cèl·lules fol·liculars, s'activa la via de l'AMPC i s'incrementa la captació de iodur, la síntesi de tiroglobulina i l'alliberament d'hormones tiroïdals per la glàndula. La TSH també estimula el creixement de les cèl·lules fol·liculars, de manera que el dèficit de TSH

produeix atròfia tiroïdal. En definitiva, la TSH incrementa l'activitat de la tiroide i provoca, consegüentment, un augment de la producció d'hormones tiroïdals, i especialment de T₃.



La producció de TSH es veu incrementada pels estrògens i inhibida per la dopamina, la somatostatina, els glucocorticoides i els andrògens. Hi ha uns altres factors que poden incidir sobre la producció d'hormones tiroïdals que solen associar-se al fet que aquestes hormones augmenten la utilització d'energia i la termogènesi. Durant el dejuni, baixa la producció de TRH i indueix un descens en els nivells de TSH i d'hormones tiroïdals, cosa que és imprescindible per tal de reduir l'activitat metabòlica de les nostres cèl·lules i evitar així un consum excessiu de calories. Al contrari, l'exposició al fred activa l'hipotàlem i estimula l'alliberament de TRH i, en conseqüència, augmenten els nivells plasmàtics de TSH i d'hormones tiroïdals. Això provoca un augment del metabolisme corporal i la termogènesi. Aquesta resposta és d'allò més important en els nounats perquè es puguin adaptar a la temperatura exterior, prou més baixa que la que hi ha en el cos de la mare.



8.2. Autoregulació tiroïdal

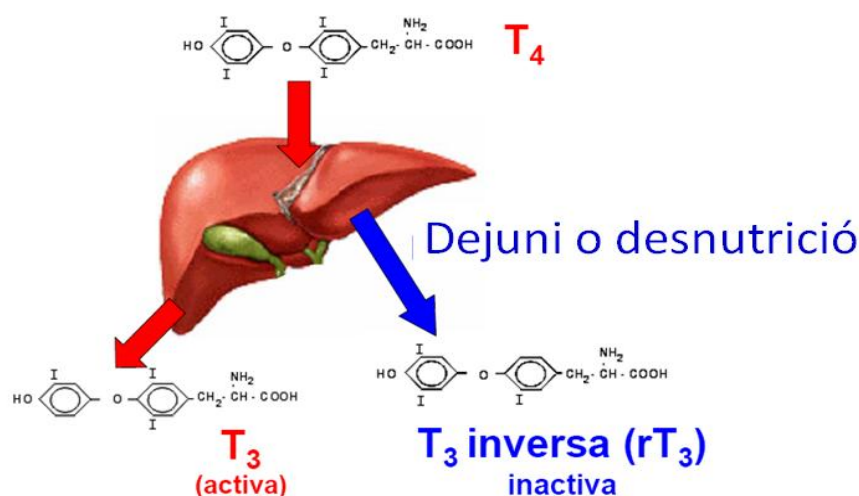
Des de la dècada dels 40 se sap que un excés de iodur inhibeix la síntesi d'hormones tiroïdals, un resultat conegut com a *efecte Wolff-Chaikoff*, que, segons sembla, és degut al fet que l'excés de iodur provoca que en les cèl·lules fol·liculars es formen uns derivats iodats (iodolípids) que redueixen la formació d'AMPc en resposta a la TSH i que, en conseqüència, disminueixen la captació de iodur, totes les etapes de la síntesi i l'alliberament de les hormones tiroïdals.

Després de dos dies de bloqueig, la concentració de iodolípids en la tiroide es normalitza i, per tant, es recupera la captació de iodur i la síntesi de tiroglobulina, encara que les concentracions plasmàtiques de iodur s'hi mantenen altes. D'aquesta manera, la tiroide s'autoregula i evita l'hipertiroïdisme inicial, que es podria produir per una ingesta excessiva de iodur, i l'hipotiroïdisme subsegüent, que podria resultar d'un bloqueig prolongat.

8.3. Regulació local

Gràcies als mecanismes que acabem de veure, es regulen els nivells plasmàtics de T_4 i T_3 . Tanmateix, és possible pensar que cada teixit pot controlar la resposta biològica a les hormones tiroïdals i controlar processos, com ara:

- La captació cel·lular de T_3 o T_4 , que dependrà del tipus de transportador que hi haja en la membrana plasmàtica de cada tipus de cèl·lula.
- El metabolisme intracel·lular de les hormones, que dependrà del tipus i de l'activitat d'enzims que hi ha (de les desiodases), i que determinarà la quantitat de T_3 disponible per a interactuar amb els seus receptors nuclears.



- El tipus i el nombre de receptors que hi ha en el nucli.

Aquestes diferències determinaran que hi haja teixits, com el fetge o els ronyons, molt sensibles a variacions en els nivells plasmàtics T_3 , mentre que altres són capaços d'amortir aquestes variacions, com és el cas de l'escorça cerebral. Això determina, a més, que cada teixit presente una resposta individualitzada i, a vegades fins i tot oposada, a les variacions en els nivells plasmàtics d'hormones tiroïdals.

9. Abreviatures

DIT	Diiidotirosina
DI	Desiodasa tipus I
DII	Desiodasa tipus II
DIII	Desiodasa tipus III
GH	Hormona del creixement
MIT	Monoiodotirosina
T_4	3,5,3',5'-tetraiodotironina o tiroxina
T_3	3,5,3'-triiodotironina
rT_3	3,3',5'-triiodotironina o T_3 inversa
TBG	Globulina transportadora de tiroxina
TSH	Tirotropina o hormona tiroïdostimulant
TRH	Tiroliberina o hormona alliberadora de tirotropina

10. Bibliografia recomanada

- BERNE R. M. i LEVI. M. N. *Fisiología*. Ed. Elsevier-Mosby 6a edició (2009).
- FOX, S. I. *Fisiología humana*. McGrawHill-Interamericana. 10a edició (2008).
- GANONG, W. F. *Fisiología médica*. El Manual Moderno, SA. 20a edició (2006).
- GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiología Médica*. Interamericana-McGraw Hill. 11a edició. (2006).
- POCOCK, G. i RICHARDS, C. D. *Fisiología Humana*. Ed. Masson. 2a edició (2005).
- TRESGUERRES, J. *Fisiología Humana*. Mc Graw Hill. Madrid. 3a edició (2005).