

El péptido auricular natriurético en las disfunciones tiroideas

Fernando Lizcano, Emilio Moneada, Javier Salvador

Las disfunciones tiroideas están asociadas con cambios en la concentración del péptido auricular natriurético (ANP). De este modo, mientras en los pacientes hipertiroideos se observa aumento de los niveles de ANP, las observaciones en los pacientes hipotiroideos es controvertida. Con el objeto de observar si las hormonas tiroideas ejercen una modulación fisiológica sobre ANP estudiamos siete varones sanos con edad media de $21,5 \pm 0,9$ años (rango 20-30) en condiciones basales y después de tres días de tratamiento con ácido iopanoico (AI), un bloqueador de la conversión enzimática de T4 a T3. También observamos el efecto del hipotiroidismo sobre la secreción de ANP en 10 pacientes con edad media de $45,8 \pm 3,5$ años (rango 32-58), y 10 pacientes hipertiroideas con edad media $40,4 \pm 3,75$ años (rango 25 a 49). La administración de AI indujo descenso T3 libre ($1,8 \pm 0,07$ vs $2,63 \pm 0,12$ pg/mL $p < 0,001$), después del tercer día de tratamiento con relación a los observados basalmente. Paralelamente observamos aumento de T3 reversa ($0,52 \pm 0,07$ vs $0,18 \pm 0,02$ nmol/L $p < 0,001$) que correspondió con aumento de los niveles de T4 libre ($1,66 \pm 0,11$ vs $1,3 \pm 0,07$

ng/dL $p < 0,01$). Los niveles séricos de T4 total ($131 \pm 5,53$ vs $109 \pm 5,9$ nmol/L $p < 0,05$) así como de TSH ($5,52 \pm 0,5$ vs $1,76 \pm 0,21$ mU/L $p < 0,0001$) aumentaron en forma progresiva, alcanzando un estado de hipotiroidismo subclínico. No observamos diferencias en los niveles de ANP después de administrar AI (día 1: $49,7 \pm 5,45$ pg/mL; día 2: $50,3 \pm 4,84$ pg/mL; día 3: $53,6 \pm 7,36$ pg/mL) comparados con el valor basal ($47,3 \pm 4,14$ pg/mL). Los niveles séricos de ANP en los pacientes hipertiroideos fueron significativamente superiores ($252,2 \pm 36,4$ pg/mL) respecto a los pacientes hipotiroideos ($70,6 \pm 9,3$ pg/mL. $p < 0,005$) y los individuos normales ($47,3 \pm 4,14$ pg/mL $p < 0,001$). En conclusión, estos resultados indican que ni la reducción selectiva de la concentración de T3 ni el hipotiroidismo agudo se acompaña de variaciones de los niveles de ANP, lo que sugiere que las variaciones observadas en estados de disfunción tiroidea pueden estar relacionadas con situaciones caracterizadas por severa hiposecreción o hipersecreción de las hormonas tiroideas. No es desdeñable que factores hemodinámicos ejerzan un papel importante en las variaciones de los niveles de ANP.

Introducción

Las hormonas tiroideas poseen una vasta influencia sobre el sistema cardiovascular que genera cambios hemodinámicos entre los que se incluyen variación en la frecuencia cardíaca, aumento del gasto cardíaco y la contractilidad miocárdica, tanto en los estados de hipertiroidismo como en los de hipotiroidismo (1). Estos efectos son consecuencia de acción directa a nivel cardíaco, que regula la transcripción de genes específicos ya sea en forma indirecta por modulación de la actividad adrenérgica, o por variación en la actividad del sistema vascular periférico (2, 3). El conocimiento de la interacción entre estos tres componentes y el mecanismo de acción de las hormonas tiroideas es básico para determinar la acción terapéutica en las alteraciones cardíacas secundarias a la disfunción tiroidea. Es bien conocido que T4 y T3 ejercen su función hormonal mediante interacción con receptores proteicos nucleares que regulan la transcripción del DNA en los genes diana. A nivel car-

Dr. Fernando Lizcano Losada: Unidad Metabólica, Universidad de la Sabana, Fundación Cardio-Infantil, Santa Fe de Bogotá; Dres. Emilio Moneada y Javier Salvador: Departamento de Endocrinología, Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra, Pamplona, España.

díaco se ha observado que la expresión de ciertas proteínas (Miosina, ATPasa sarcoplásmica) que modifican la contracción y relajación miocárdica son directamente regulados por las hormonas tiroideas (4).

Es así también como la observación a nivel auricular de que la secreción de un péptido con capacidad de inducir diuresis, natriuresis y relajación muscular, denominado péptido auricular natriurético (ANP) puede ser modificado por las hormonas tiroideas (5).

Estudios experimentales *in vitro* han mostrado que T3 tiene efecto directo sobre la síntesis y secreción de ANP por la regulación de su gen y por aumento del RNAm (6). Aunque los estudios en humanos evidencian una alta concentración de ANP en los pacientes con hipertiroidismo (7-9), la situación en los pacientes hipotiroideos es controvertida. En algunos estudios los niveles de ANP se hallan disminuidos (9-11) o no alterados (12-14). Es posible que el papel de las hormonas tiroideas sobre la secreción de ANP sea debido a un efecto dual, por acción directa a nivel del tejido cardíaco, unido con acción sistémica a nivel vascular.

Como los estudios en humanos han sido realizados en estados de hipotiroidismo crónico y las observaciones en este grupo de pacientes son controvertidas, realizamos el presente estudio con objeto de investigar el posible papel fisiológico que ejercen las hormonas tiroideas, especialmente la triiodotironina (T3), sobre la secreción de ANP. Por tal motivo indujimos hipotiroidismo subclínico a un grupo de individuos sanos con la admi-

nistración de ácido iopanoico (AI), como potente bloqueador enzimático de la conversión periférica de T4 en T3 por inhibición del enzima 5'desiodasa. El efecto de la inhibición de AI sobre la enzima 5'desiodasa genera disminución de T3 con aumento del metabolito inactivo T3 reversa (T3r) y tirotropina (TSH) (15, 16). Valoramos también el papel del hipotiroidismo agudo observado en pacientes con neoformación tiroidea que abandonan el tratamiento supresivo con L-T4 para administración terapéutica de radioyodo.

Si las hormonas tiroideas tienen efecto directo sobre la secreción de ANP nosotros esperamos que la reducción de T3 inducida por AI, del mismo modo que el hipotiroidismo agudo, produzca reducción en los niveles séricos de ANP.

Material y métodos

Pacientes

El estudio fue presentado y aprobado por el comité de ética de la Clínica Universitaria de Navarra. Una vez seleccionados los pacientes para la realización del estudio a cada uno de ellos se solicitó permiso escrito para su incorporación al estudio.

El trabajo se realizó en siete voluntarios sanos en edades comprendidas entre los 20 y 30 años de edad (media $21 \pm 0,9$), con índice de masa corporal (IMC) de 22, bajo condiciones basales y tras tres días de tratamiento con AI (Colegraf® 500 mg. Lab. Etedi, Barcelona) a una dosis de 3g/día. Ninguno de los participantes tenía disfunción tiroidea en el momento del estudio, ni consumían ningún tipo de fármaco al menos en los dos meses previos al inicio del estudio.

El grupo de pacientes con hipotiroidismo estaba constituido por 10 pacientes con edades comprendidas entre los 32 y 58 años (media $45,8 \pm 3,5$) con IMC de 25, quienes habían sido sometidos a tratamiento ablativo tiroideo mediante tiroidectomía total y Iodo radiactivo por neoplasia primaria de tiroides. En el momento del estudio no presentaban recidiva de su patología y la valoración hormonal fue realizada después de un mes de suspender la toma de L-Tiroxina antes de la realización de un rastreo isotópico terapéutico con I^{131} .

Un grupo de pacientes con hiperfunción tiroidea fue estudiado para realizar la comparación con los valores obtenidos de ANP en los otros dos grupos. El estudio en hipertiroideos se realizó en un grupo de 10 pacientes con edades comprendidas entre los 25 y 49 años ($40,4 \pm 3,75$) con IMC de 24, cuadro clínico y analítico de hipertiroidismo basados en los niveles de T3, T4 y TSH, evolución de los síntomas de cuatro a ocho meses. Los sujetos en el momento del estudio no padecían de insuficiencia cardíaca congestiva ni tomaban tratamiento con fármacos (3-bloqueadores, diuréticos, antihipertensivos ni antitiroideos).

Procedimiento

Las muestras de sangre para determinar ANPir fueron tomadas a las 8:00 h mediante un catéter endovenoso INSYTE® 1,1 x 32 (20 ga 11/4 in) y luego de decúbito por 30 minutos antes de la extracción. Las muestras fueron recolectadas en un tubo con EDTA y trasylol, centrifugadas a 4°C inmediatamente después

Péptido auricular natriurético en tiroideos

	Normal	Hipertiroideos	Hipotiroideos
TSH mU/L	1,78 ± 0,29	0,05 ± 0,01 ***	80,75 ± 7,52 ***
T4 total nmol/L	85,3 ± 5,1	214 ± 3,7 ***	15 ± 2,14 **
T4 libre ng/dL	1,31 ± 0,07	2,96 ± 0,15 ***	0,14 ± 0,01 ***
T3 total nmol/L	2,56 ± 0,17	7,37 ± 1,37 ***	0,95 ± 0,08 ***
T3 libre pg/mL	1,23 ± 0,08	5,78 ± 0,9 ***	0,94 ± 0,9 ***

Tabla 1. Niveles séricos de hormonas tiroideas en los pacientes hipotiroideos (N= 10), hipertiroideos (N=9), en relación con el grupo de personas normales (N=7). **p< 0,01, *** p< 0,001.

de la extracción, separando el plasma y congelando a -40°C hasta su determinación.

La determinación basal en los sujetos normales fue recolectada en dos días diferentes separados por un tiempo de siete días. Tras el tratamiento con AI se obtuvieron muestras después del primer segundo y tercer día de tratamiento. Muestras adicionales para tiroxina (T4); triiodotironina (T3); tirotrópina (TSH); T4 libre (T4-L); T3 libre (T3-L). T3r fue determinada sólo en los sujetos sanos quienes recibieron terapia con AI.

Todos tomaron una dieta normal de sodio durante el estudio, aproximadamente 170 mmol/24 h, y fue recolectada una muestra de orina de 24 horas todos los días del estudio para determinar sodio y creatinina urinarios.

Determinación analítica

Los niveles de hANP fueron realizados mediante RIA (hANP RIA Nichols Institute Diagnostic, Amsterdam, Holanda). El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 5,4 y 5.5% respectivamente.

Las hormonas tiroideas fueron realizadas mediante kit comerciales con anticuerpos monoclonales comercializados por CIS (Gif-Sur-Yvette, Francia): T4 total (CIS bio internacional, Francia), T3 total (CIS bioin-

ternacional Francia) TSH IRMA (CIS biointernacional Francia), T3 reversa (T3r RIA Serono Diagnostic, Suiza), T4 libre (T4-L RIA Diagnostic Product Corporation, Los Angeles CA), T3 libre (T3-L RIA Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA).

Análisis estadístico

La comparación de los niveles circulantes del ANP y las hormonas tiroideas entre los individuos sanos fue realizada mediante la prueba no paramétrica de la suma de rangos de Wilcoxon. Realizamos una comparación de los niveles séricos de ANP entre los grupos hipertiroideos, hipotiroideos y eutiroideos mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. La correlación entre los niveles de hormonas tiroideas y el ANP fue realizada mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Los datos son presentados como la media ± error estándar. La p<0,05 fue considerada como estadísticamente significativa.

Resultados

Los niveles séricos de hormonas tiroideas fueron claramente discriminativos en los tres grupos de pacientes a tenor de lo observado en sus condiciones basales (Tabla 1). Respecto a los

individuos normales observamos que la administración de AI indujo descenso de T3 total (1,2 ± 0,09 vs 1,92 ± 0,11 nmol/L p<0,0005) así como de T3 libre (1,8 ± 0,07 vs 2,63 ± 0,12 pg/mL p< 0,001) después del tercer día de tratamiento en relación con los observados basalmente. Este descenso de T3 total y libre correspondió con aumento en los niveles séricos de T3 reversa (0,8 ± 0,09 vs 0,27 ± 0,02 nmol/L p<0,001) (tercer día vs basal) que fue proporcionado con un aumento de los niveles de T4 libre (1,66 ± 0,11 vs 1,3 ± 0,07 ng/dL p<0,01) (tercer día vs basal).

Los niveles séricos de T4 total así como los de TSH aumentaron en forma progresiva, el primer segundo y tercer día con relación a los valores basales. Se observó correlación significativa entre las dos hormonas (Rho = 0,82 p<0,05), que indicaba bloqueo efectivo de la 5'desiodasa. Es importante resaltar el nivel de hipotiroidismo subclínico alcanzado por los pacientes a tenor de los niveles de TSH después de tres días de tratamiento (Figura 1).

Aunque observamos aumento progresivo de ANP durante los tres días de tratamiento no observamos diferencias significativas en la secreción del péptido (día 1: 49,71 ± 5,45 pg/mL; día 2: 50,28 ± 4,84 pg/mL; día 3: 53,57 ± 7,36 pg/mL) cuando fueron comparados con el valor basal (47,28 ± 4.14 pg/mL p > 0,05).

Los niveles séricos de ANP en los pacientes hipertiroideos fueron superiores en forma significativa (252,2 ± 36,4 pg/mL) respecto a los pacientes hipotiroideos (70,6 ± 9,3 pg/mL p<0,005)

y los individuos normales tanto bajo condiciones basales ($47,3 \pm 4,14$ pg/mL $p < 0,001$) como después de la administración de AI ($53,6 \pm 7,5$ pg/mL $p < 0,001$) (Figura 2). Se observó en los pacientes hipotiroideos niveles séricos de ANP superiores respecto a los individuos sanos sin que se manifestasen diferencias significativas.

Discusión

Como esperábamos, AI indujo una disminución de T3 total y libre después de tres días de tratamiento y demuestra la eficacia del fármaco en bloquear la síntesis de T3 gracias fundamentalmente a su capacidad de interferir sobre la transformación periférica desde T4 (15-17). Esta acción le ha hecho merecedor de un puesto en el tratamiento del hipertiroidismo especialmente en los casos de crisis tirotóxica, pues la disminución de T3 a nivel periférico es tan dramática que sus niveles pueden alcanzar la normalidad después de pocas horas de instaurado el tratamiento (18). A diferencia del propiltiouracilo este medio de contraste no sólo induce bloqueo de la conversión enzimática de T4 a nivel periférico por su acción sobre la 5'desiodasa tipo I, sino que lo realiza también a nivel del sistema nervioso central y en el medio intrahipofisario por bloqueo de la 5'desiodasa tipo II (19).

El aumento inmediato y progresivo de TSH hasta llegar a niveles que pueden corresponder a un estado de hipotiroidismo subclínico evidencia la importancia del efecto regulador de la enzima la 5'desiodasa tipo II sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (20-21).

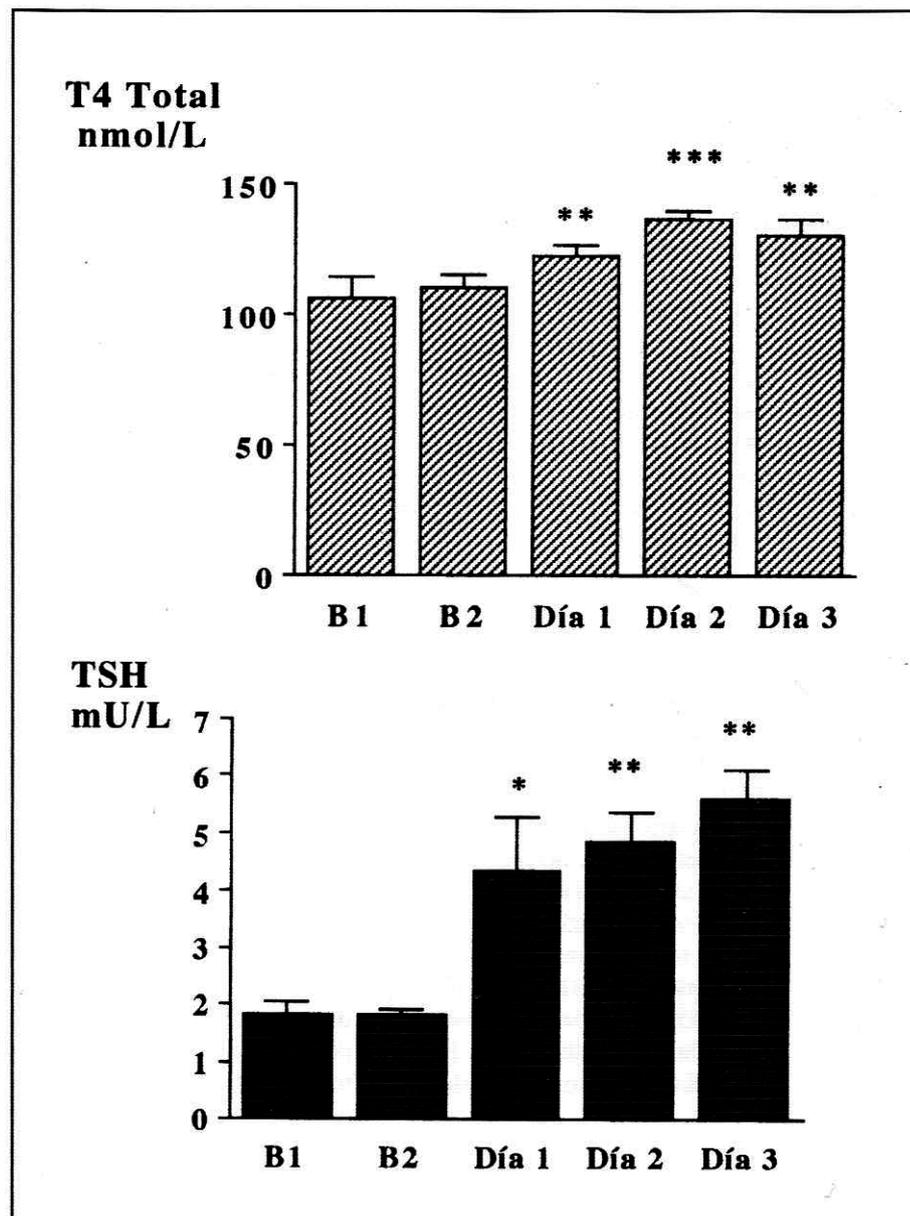


Figura 1. Aumento de los niveles plasmáticos de T4 total y TSH después de 3 días de tratamiento con 3 g/día de A. iopanoico (AI) en individuos sanos. B (Basal) * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,005$.

El aumento en la concentración plasmática de T4 observado tras el tratamiento con AI es acorde con trabajos anteriores en los que la administración del fármaco en dosis altas (3g/día) induce disminución de la tasas de distribución de T4 con liberación de sus depósitos hepáticos y renales

(22), que puede participar adicionalmente del efecto derivado del aumento de TSH sobre la producción intratiroidea de T4 (23).

En el presente trabajo ni la inducción de hipotiroidismo subclínico ni el hipotiroidismo agudo redujeron los niveles de ANP. Este

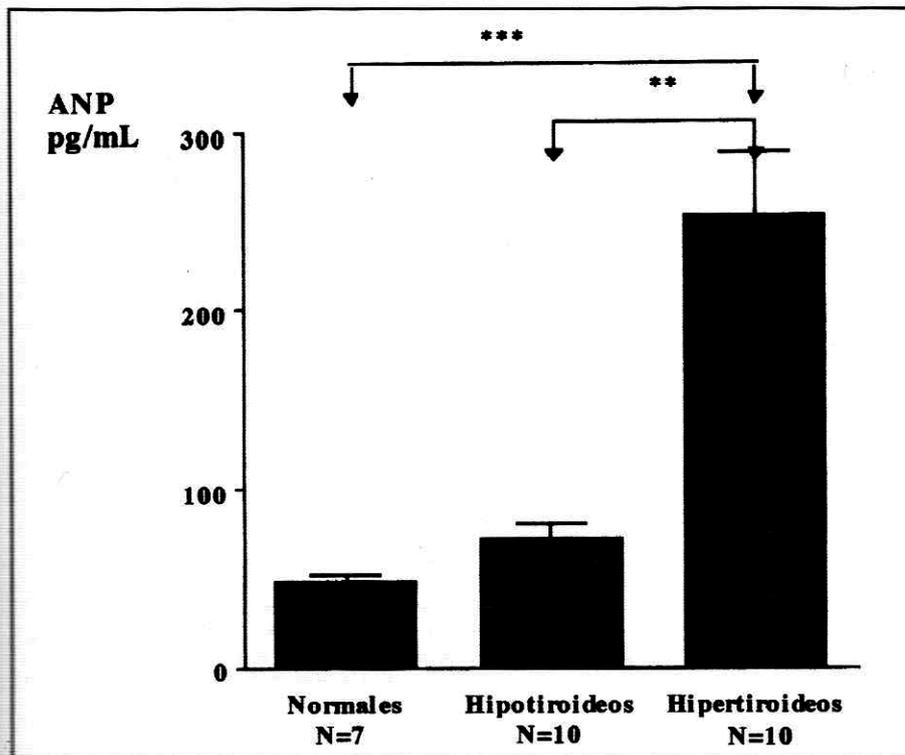


Figura 2. Niveles séricos de ANP en pacientes hipertiroides, hipotiroides e individuos sanos antes y después de administración de A. iopanoico (AI) ** $p < 0,005$, *** $p < 0,001$.

hallazgo es acorde con algunos trabajos previos en que no se ha observado disminución (13, 14) o incluso han comprobado un aumento en sus niveles séricos (8) en los estados de hipofunción tiroidea. No obstante, como es conocido, otros investigadores describen disminución (10, 24, 25, 26) de los niveles séricos de ANP en el hipotiroidismo. Respecto a nuestro estudio pensamos que el tiempo de evolución de la enfermedad y la intensidad del hipotiroidismo son factores importantes en la observación de discrepancias en esta condición patológica. Adicionalmente la participación de T3 en la regulación del péptido puede ser sólo a nivel post-transcripcional pues aunque los estudios *in vitro* han demostrado que T3 influye directamente sobre la secreción de

ANP y de su RNAm (6, 27), en la actualidad no se han identificado las partes génicas específicas donde se unen con receptor+hormona sobre su DNA y que regulan la expresión del gen del ANP. Estas porciones, conocidas como los elementos de respuesta de la hormona tiroidea (TRE), han sido identificadas en otras proteínas cardíacas, como la ATPasa del retículo sarcoplásmico y las cadenas pesadas de la miosina (1, 3, 4).

La observación de niveles periféricos de ANP más altos en los pacientes con hipotiroidismo agudo respecto al grupo de pacientes sanos puede ser explicada por el hecho de que dichos pacientes, intervenidos de forma ablativa por neoplasia tiroidea, han llevado regularmente una terapia supresiva con L-T4

(TSH suprimida $< 0,05$ con T4 libre normal). Hay evidencia de que en el hipertiroidismo subclínico inducido de forma iatrogénica con dosis altas de L-T4, observado especialmente en pacientes que han sido intervenidos por neoplasia tiroidea, existe concomitancia con aumento en la función contráctil cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda (28, 29). Es posible que bajo estas condiciones se encuentre aumento de la secreción de ANP. La observación de niveles mayores del péptido en nuestro trabajo puede reflejar la condición previa de hipertiroidismo subclínico puesto que el mes de suspensión de la hormona tiroidea no es suficiente para disminuir sus niveles a la normalidad.

Existe la posibilidad de que el aumento de T4 ejerza influencia sobre la síntesis y secreción de ANP durante el tratamiento con AI. De forma análoga las observaciones relacionadas con el control de la liberación de la hormona de crecimiento (GH) a nivel hipofisario, parece otorgar a la T4 un papel más importante que el de constituir una prohormona para la síntesis de T3 (30, 31, 32). Sin embargo, su efecto a nivel cardíaco puede estar relacionado exclusivamente con la producción de T3 (33).

No hay evidencia de que AI tenga algún efecto directo sobre la estructura y función cardíaca. Su pobre papel como fármaco antiarrítmico, pese a que tiene algunas de las características de la amiodarona (34), puede estar determinado por el hecho de que la alteración en las concentraciones de las hormonas tiroideas, que comparten ambos fármacos, no es suficiente para producir cambios en la conducción car-

díaca en los estados patológicos (35, 36).

Nuestras observaciones en los pacientes hipertiroides están de acuerdo con estudios anteriores en los que se advierte un aumento en la concentración plasmática de ANP (14, 37, 38) que produce un efecto dual por acción directa a nivel del tejido cardíaco y acción sistémica a nivel vascular.

Estos resultados indican que ni la reducción selectiva de la concentración de T3 ni el hipotiroidismo agudo se acompañan de variaciones de los niveles de ANP. Así mismo sugieren que las variaciones observadas en estados de disfunción tiroidea pueden estar relacionados con situaciones caracterizadas por severa hiposecreción o hipersecreción de las hormonas tiroideas. Tampoco es desdeñable que los factores hemodinámicos ejerzan un papel importante en las variaciones de los niveles de ANP.

Summary

Thyroid dysfunction is commonly associated with significant changes in atrial natriuretic peptide (ANP) concentrations. Thus, hyperthyroid patients show high ANP values, but information in regards to ANP levels in hypothyroid patients is yet not clear. In order to investigate whether thyroid hormones, and specially triiodotironine (T3), exert a physiological role on ANP modulation, we have studied a group of 7 normal males aged 21.5 ± 0.9 years (range 20 to 30) in basal conditions and after treatment with iopanic acid (IA), a 5'desiodase blocker, at daily dosis of 3 gr. for three days. Ad-

ditionally we determined features of the effect of hypothyroidism and hyperthyroidism on ANP secretion in 10 hypothyroid patients aged 45.8 ± 3.5 years (range 32-58), and 10 patients with hyperthyroidism aged 40.4 ± 3.75 years (range 25-49).

A treatment induced a significant reduction of free T3 (1.8 ± 0.07 vs 2.63 ± 0.12 pg/mL $p < 0.001$), after three days of treatment with respect to basal values, whereas a clear rise in reverse T3 (0.52 ± 0.07 vs 0.18 ± 0.02 nmol/L $p < 0.001$) and Free T4 (1.66 ± 0.11 vs 1.3 ± 0.07 ng/dL $p < 0.01$) was observed. T4 total (131 ± 5.53 vs 109 ± 5.9 nmol/L $p < 0.05$) and TSH (5.52 ± 0.5 vs 1.76 ± 0.21 mU/L $p < 0.0001$) raised steadily after the third day of treatment reaching subclinical hypothyroid condition, indicating an effective blockade of 5'desiodase.

There was no evidence of differences in ANP levels after treatment with IA (day 1: 49.7 ± 5.45 pg/mL; day 2: 50.3 ± 4.84 pg/mL; day 3: 53.6 ± 7.36 pg/mL) with respect to those observed in basal state (47.3 ± 4.14 pg/mL). ANP levels were higher in hyperthyroid patients (252.2 ± 36.4 pg/mL) with respect to those observed in hypothyroid patients (70.6 ± 9.3 pg/mL. $p < 0.005$) and normal (47.3 ± 4.14 pg/mL $p < 0.001$).

These results show that neither selective T3 reduction nor the hypothyroidism induce variation in ANP levels, suggesting that ANP variations observed in states of thyroid disease may be related to situations characterized by severe and long lasting hyper o hyposecretion of thyroid hormones. The influence of haemodynamic alterations on

ANP secretion can not be ruled out. Therefore, these findings are not in favour of a physiological role of T3 on ANP secretion.

Referencias

1. Klein I, Ojamaa K. Cardiovascular manifestations of endocrine disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**: 339-342.
2. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid interaction and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *A J Med* 1990; **88**: 642-646.
3. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, et al. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993; **87**: 1435-1441.
4. Rohrer DK, Hartong R, Dillman WH. Influence of thyroid hormone and retinoic acid on slow sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and myosin heavy chain alpha gene expression in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 1991; **166**: 8638-8646.
5. De Bold A. Atrial natriuretic factor of the rat heart. Studies on isolation and properties. *Proc Soc Exp Med* 1982; **170**: 133-138.
6. Fullerton MJ, Stuchbury S, Krozowski ZS, et al. Altered thyroidal status and the in vivo synthesis of atrial natriuretic peptide in the rat heart. *Mol Cell Endocrinol* 1990; **69**: 227-233.
7. Khono M, Murakawa K, Yasunari K, et al. Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. *A J Med* 1987; **83**: 648-652.
8. Suzuki Y, Suzuki H, Ohtake R, et al. Changes in the plasma and urine alpha human atrial natriuretic peptide (alpha hANP) concentration in patients with thyroid disorders. *Endocrinol Jpn* 1988; **35**: 907-913.
9. Widecka K, Gozdzik J, Dutkiewicz T y cols. Atrial natriuretic factor in untreated hyperthyroidism. *Ann Clin Biochem* 1990; **27**: 313-317.
10. Vesely DL, Winters CJ, Sallman AL. Prohormone atrial natriuretic peptides 1-30 and 31-67 increase in hyperthyroidism and decrease in hypothyroidism. *Am J Med Sci* 1989; **297**: 209-215.
11. Zimmerman RS, Gharib H, Zimmerman D, et al. Atrial natriuretic peptide in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **64**: 353-355.
12. Ladenson P W, Bloch KD, Seidman JG. Modulation of atrial natriuretic factor by thyroid hormone: messenger ribonucleic acid and peptide levels in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid rat atrial and ventricles. *Endocrinology* 1988; **123**: 652-657.
13. Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F, et al. Plasma natriuretic peptide in states of altered thyroid function. *Endocrinol Jpn* 1988; **35**: 907-913.
14. Rolandi E, Santaniello B, Bagnasco M, et al. Thyroid hormones and atrial natriuretic hormone secretion: study in hyper and hypothyroid patients. *Acta Endocrinol* 1992; **127**: 23-26.

Péptido auricular natriurético en tiroides

15. **Beng CG, Wellby MI, Symons RG, et al.** The effects of ipodate on the serum iodothyronine pattern in normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; **93**: 175-178.
16. **Suzuki H, Noguchi K, Nakahata M, et al.** Effects of iopanoic acid on the pituitary-thyroid axis: Time sequence of changes in serum iodothyronines, thyrotropin and prolactin concentrations and responses to thyroid axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; **53**: 779-783.
17. **Lewis GF, Alessi CA, Imperial JG, et al.** Low serum thyroxine index in ambulating elderly is due to a resetting of the threshold of thyrotropin feedback suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **73**: 843-849.
18. **Cooper DS.** Treatment of thyrotoxicosis. En: *Werner and Ingbar The Thyroid*. Eds. Braverman LE., Utiger RD. 6a Edition. JB Lippincott Philadelphia 1991: 887-918.
19. **Kleinmann RE, Vagenakis AG y Braverman LE.** The effects of iopanoic acid on the regulation of thyrotropin secretion in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; **51**: 399-403.
20. **St Germain DL.** The effects and interactions of substrates, inhibitors, and the cellular thiol disulfide balance on the regulation of iodothyronine 5' deiodinase. *Endocrinology* 1988; **122**: 1860-1868.
21. **Maruta S, Greer MA.** Evidence that thyroxine inhibits either basal or TRH-induced TSH secretion only after conversion to triiodothyronine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988; **187**: 391-397.
22. **Felicetta JY, Green WL, Nelp WB.** Inhibition of hepatic binding of thyroxine by cholecystographic agents. *J Clin Invest* 1980; **65**: 1032-1037.
23. **Szabolcs I, Kovacs Z, Goth M, et al.** Effect of simultaneously administered iopanoic acid and thyrotropin releasing hormone [TRH] on thyroid hormone metabolism in euthyroid subjects. *Exp Clin Endocrinol* 1988; **91**: 365-368.
24. **Widecka K, Gozdzik J, Dutkiewicz T, et al.** Low plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in untreated hypothyroid patients. *J Intern Med* 1990b; **228**: 39-42.
25. **Ota K, Kimura T, Sakurada T, et al.** Effects on acute water load on plasma ANP and AVP, and renal water handling in hypothyroidism: comparison of before and after L-thyroxine treatment. *Endocr J* 1994; **41**: 99-105.
26. **Woolf AS y Moulton PJA.** Plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in hypothyroidism. *Br Med J* 1988; **296**: 531.
27. **Ojama K, Samarel M, Kupfer JM, et al.** Thyroid hormone effects on cardiac gene expression independent of cardiac growth and protein synthesis. *Am J Physiol* 1992; **263**: E534-E540.
28. **Leese GP, Jung RT, Guthrie C, et al.** Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; **37**: 500-503.
29. **Biondi B, Fazio S, Carella C, et al.** Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **77**: 334-338.
30. **Pascual A, Montiel F, Aranda A.** Effects of iopanoic acid on thyroid hormone receptor, growth hormone production, and triiodothyronine generation from thyroxine in pituitary Gh1 Cells. *Endocrinology* 1987; **120**: 1089-1096.
31. **Halperin Y, Shapiro LE, Surks MI.** Role of L-thyroxine in nuclear thyroid hormone receptor occupancy and growth hormone production in cultured GC cells. *J Clin Invest* 1991; **88**: 1291-1299.
32. **Lizcano F, Yoldi A, Llorente I, et al.** Modulation of growth hormone secretion by thyroid hormones in normal subjects. 75th Annual Meeting of The Endocrine Society. Las Vegas, 1993, p224 (Resumen).
33. **Mori Y, Nishikawa M, Matsubara H, et al.** Stimulation of rat atrial natriuretic (rANP) synthesis by triiodothyronine and thyroxine (T4): T4 as a prohormone in synthesizing rANP. *Endocrinology* 1990; **126**: 466-471.
34. **Norman MF, Lavin TN.** Antagonism of thyroid hormone action by amiodarone in rat pituitary tumor cells. *J Clin Invest.* 1989; **83**: 306-313.
35. **Bagchi N, Brown TR, Banerjee SK.** Comparison of the effects of amiodarone and ipodate on the rat heart. *Horm Metab Res* 1989; **21**: 182-184.
36. **Ceppi JA y Zaninovich AA.** Effects of amiodarone on 5' deiodination of thyroxine to triiodothyronine in rat myocardium. *J Endocrinol* 1989; **121**: 431 - 434.
37. **Tajiri J, Noguchi S, Nomi S, et al.** Plasma atrial natriuretic peptide in patients with Graves' disease. *Endocrinol J* 1990; **37**: 665-670.
38. **Violante AHD, Vaisman M, Siqueira A, et al.** Atrial Natriuretic Peptide in Hyperthyroidism-Echocardiographic Correlation. 10th International Congress on Endocrinology 1996 (Resumen).