

Ritmo de degradación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y respuesta hipofisaria de TSH, PRL y HGH en la insuficiencia renal crónica (IRC) de niños y adolescentes*

E. Vilaplana, L. M. Callis, C. Martí Heneberg, F. Castelló, A. Vila *

Resumen

Se presenta un estudio de 23 enfermos con Insuficiencia Renal Crónica (IRC), 13 en tratamiento de hemodiálisis, 10 con filtrado glomerular entre 5 y 25 ml/min/1,73 m² de superficie corporal y 8 individuos normales.

El estudio de la función tiroidea mostró que ambos grupos de enfermos tenían niveles más bajos de T₃ y T₄ y que no mostraban aumento de los niveles de TSH. La RT₃ se mostraba disminuida en aquellos enfermos que habían estado en tratamiento con hemodiálisis durante mayor tiempo. La respuesta de la TSH a la estimulación con 200 µg de TRH era normal o prolongada, y a los 120' los niveles de TSH eran claramente mayores que los controles. En los enfermos sometidos a hemodiálisis se encontró una correlación negativa entre la duración del tratamiento y la respuesta a la TSH. La respuesta de la prolactina a la estimulación con TRF fue paralela a la respuesta a la TSH. Se encontró una respuesta significativa de la HGH a la TRH. El incremento en T₃ observado durante la estimulación con TRH no mostró diferencias entre los tres grupos. El ritmo de la desaparición endógena de la TRH que había sido inyectada fue más lento en los enfermos con IRC que en los controles. La capacidad del plasma de los pacientes con IRC para degradar la TRH era menor que la del plasma de los controles.

Estos resultados sugieren que en la IRC el bajo nivel de hormona tiroidea en el plasma se puede atribuir a un ritmo disminuido de la degradación y a una respuesta retardada y prolongada de la TSH a la TRH. Quizá sea posible extender esta hipótesis a otros casos en los cuales

se observan niveles bajos de hormona tiroidea junto con prolongadas respuestas de la TSH a la TRH.

—o—o—

De los resultados de los estudios de la función tiroidea en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) de Ramírez y cols., Finucane y cols., y Czernikow y cols., se desprende que, tanto en el niño como en el adulto, es muy común el encontrar niveles bajos de hormona tiroidea circulante en el plasma. Se han dado muchas explicaciones para este fenómeno, pero ninguna parece concluyente. De acuerdo con Ramírez y colaboradores, no hay una deficiencia funcional hipotalámico-hipofisaria, mientras que para Czernikow y cols. parece existir una deficiencia significativa de la función hipofisaria en los pacientes en hemodiálisis.

Cuando una dosis farmacológica de TRH es administrada a estos pacientes, la respuesta de la TSH obtenida difiere de un autor a otro. González Bárcena y cols. y Ramírez y cols. obtuvieron respuestas similares a las de Foley y cols. y Kaplan y cols., quienes sugieren una deficiencia hipotalámica de TRH. Sin embargo, Czernikow y cols. no encuentran una diferencia significativa en la respuesta de la TSH. Pero en otras situaciones patológicas donde hay una reducción del nivel activo de hormonas tiroideas en el plasma, como en la anorexia nerviosa (Vigersky y colaboradores) o enfermedades crónicas (Bermúdez y cols.), se observaron retrasos en la respuesta de la TSH bajo estimulación con TRH y esto fue interpretado como una deficiencia hipotalámica de TRH.

Recientemente, varios autores han demostrado *in vitro* que el ritmo de degradación de la TRH sintética era diferente si se incubaba con suero normotiroideo de rata o con suero hipotiroideo de rata (Bauer, White y cols.). De estos

* Clínica infantil de la Seguridad Social «Francisco Franco». Universidad Autónoma de Barcelona. Cátedra de Pediatría (Prof. A. Ballabriga).

estudios, se puede observar que hay una relación entre los niveles de hormona tiroidea y la síntesis de enzimas que degradan la TRH en el plasma. El plasma hipotiroideo de rata no tiene este poder de degradación. Sin embargo, Jeffcoate y cols. no encontraron la misma diferencia en la incubación *in vitro* que se había observado en el plasma humano. Sólo Czernikow y cols. han calculado la vida media de la TRH en los niños en hemodiálisis, y no se hallaron diferencias cuando se comparó con los controles. Es, por lo tanto, inseguro si existe *in vivo* una relación entre los niveles de hormona tiroidea circulante y la capacidad de degradación del plasma.

Hemos estudiado los niveles basales de hormona tiroidea en el plasma y la respuesta hipofisaria de TSH, PRL y HGH a la TRH en dos grupos de pacientes prepuberales y puberales con lesión renal crónica, uno bajo tratamiento con hemodiálisis y otro no, comparando los resultados con un grupo control. Medimos los niveles de TRH en el plasma durante la estimulación, para determinar el ritmo de degradación en el plasma. En un test *in vitro* comparamos el grado de degradación de la TRH en el plasma tomado de pacientes con IRC en hemodiálisis con estos controles.

Materiales y métodos

Pacientes

Fueron estudiados 23 pacientes con IRC. Se dividieron en dos grupos, A y B, y se formó un tercer grupo, C, de individuos normales.

A: Este grupo de 13 pacientes (12 varones y 1 mujer) tenían un filtrado glomerular inferior a 5 ml/min/1,73 m² s. c. y estaban bajo tratamiento con hemodiálisis. Las edades estaban comprendidas entre los 9 y 19 años. Se dializaban tres veces por semana y el período de diálisis abarcó desde 1 a 35 meses. Dos de los pacientes estaban diagnosticados de síndrome de Alport, 3 de nefronoptosis, 6 de pielonefritis crónica y 2 de glomerulonefritis.

B: Este grupo consistía en 10 pacientes (7 hombres y 3 mujeres), cuyo filtrado glomerular estaba comprendido entre 5 y 21 ml/min/1,73 m² s. c. y que no recibían diálisis. Las edades estaban comprendidas entre los 4 y 18 años. Siete estaban diagnosticados de pielonefritis crónica, 1 de glomerulonefritis, 1 de hipoplasia y 1 de nefronoptosis.

C: Este grupo consistía en 8 individuos que se hallaban en el hospital para cirugía menor. Las edades estaban comprendidas entre los 6 y 9 años y todos eran hombres.

Muestras

Grupo A: Se extrajeron muestras de sangre pocos minutos antes de la hemodiálisis, inmediatamente después y pasados 30 minutos. Como no se observaron diferencias significativas entre estas tres muestras, sus resultados se usaron como nivel basal. La estimulación con TRH se midió antes de que comenzara la hemodiálisis. Las muestras se obtuvieron por punción de la cánula braquial.

Grupo B: Los niveles basales son los resultados de los niveles obtenidos de tres muestras de sangre extraídas en 3 días distintos por la mañana.

Grupo C: Los niveles basales son el punto 0 de la estimulación de TRH. La estimulación de TRH se obtuvo por la mañana, usando 200 µg de TRH. Cuando las muestras de sangre fueron obtenidas se centrifugaron y el plasma obtenido congelado a -20°C hasta que no se determinara su nivel.

Para el estudio de la degradación endógena de TRH a los 0', 10', 20', 30', 40', 90' y 120' después de haber sido inyectada, fueron extraídas muestras de sangre de 1 ml y añadidas a 9 ml de metanol frío al 90 %. Cuando estas muestras fueron centrifugadas, el sobrenadante fue extraído y secado a 37°C en una corriente de nitrógeno y posteriormente disueltas en 2 ml de una sal de fosfato tamponada (PBS), pH = 7,4, que contenía 0,25 % de Albúmina de Suero Bovino (BSA), hasta que se determinó la TRH.

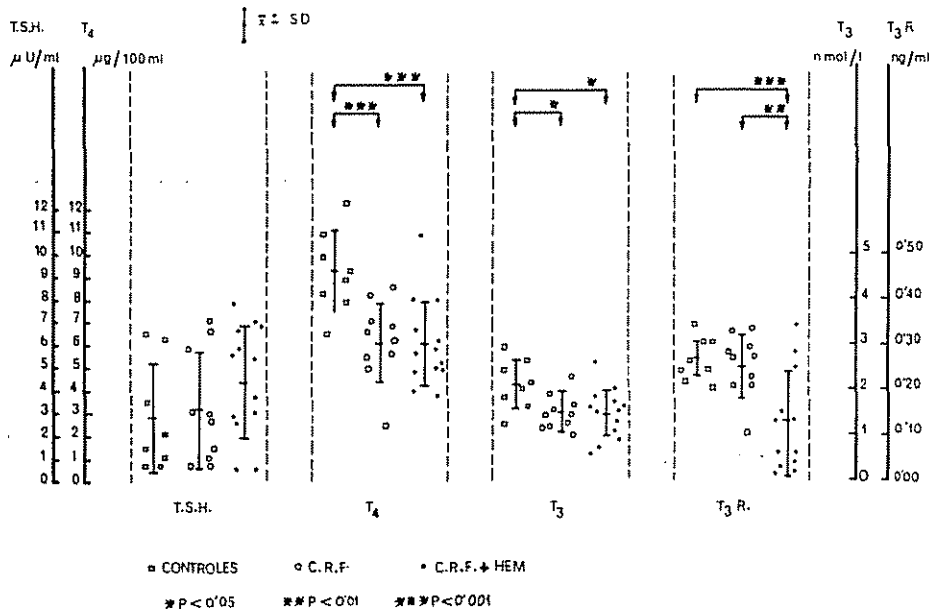
Para los estudios de degradación de la TRH *in vitro*, se usó sangre de los mismos pacientes y controles. Dos ml de sangre extraída especialmente para este test, se pusieron en tubos de cristal de 0 a 4°C. Se dejaron 2 horas para que se coagularan; las muestras fueron centrifugadas y los sueros fueron extraídos y guardados de 0 a 4°C. Seguidamente, se realizó un análisis en un baño metabólico a 37°C y 100 oscilaciones por minuto. A los 0', 400 u./l de suero de cada paciente fueron mezcladas con 100 mg de TRH y colocadas en el baño. A los 0', 3', 7', 10', 20', 30', 40' y 60', se obtuvieron 25 u./l alícuotas y se colocaron en tubos que contenían 2 ml de metanol al 90 % conservado de 0 a 4°C. Después de ser centrifugado, el sobrenadante se secó a 37°C, bajo corriente de nitrógeno, y el extracto seco se diluyó en PBS (pH 7,4) conteniendo 0,25 % de BSA. Estas muestras se congelaron a -20°C hasta que se realizó el ensayo.

Radioinmunoensayo: Realizamos los ensayos con Phadebas TSH test (Pharmacia), T₁ RIA kit (Amersham), Phadebas T₃ RIA (Pharmacia), Reverse T₃ kit (Biodata), LPRL kit (Biodata), HGH k (CEA-SORIN).

TABLA I

	TSH basal μU/ml	Δ TSH después de TRH	TSH después de TRF	T ₄ basal μg/100 ml	T ₃ basal nmol/l	Δ T ₃ después de TRF	RT ₃ basal ng/ml
Grupo A	4,46 ± 2,44	8,10 ± 3,84	10,08 ± 4,74*	6,03 ± 1,94***	1,47 ± 0,54*	0,68 ± 0,57	0,13 ± 0,11***
Grupo B	3,24 ± 2,39	8,80 ± 6,32	10,24 ± 7,43*	6,10 ± 1,76***	1,74 ± 0,56*	1,12 ± 0,63	0,25 ± 0,07††
Grupo C	2,85 ± 2,4	10,65 ± 3,63	5,55 ± 3,59	9,31 ± 1,81	2,11 ± 0,53	0,66 ± 0,57	0,27 ± 0,04

* A versus C * P < 0,05 ** P < 0,01 *** P < 0,001
 B versus C
 † B versus A †† P < 0,01



El TRF se ensayó de acuerdo con el método descrito anteriormente usando TRH (Beckman) sintética como standard y marcada con I¹²⁵.

Resultados

Niveles basales de hormonas tiroideas (Tabla I). Los niveles de T₄ en plasma de los grupos A y B eran significativamente inferiores (P < 0.001) que en el C. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de A y B. Los niveles basales de T₃ en plasma son significativamente inferiores, tanto en A como en B, a los de C, aunque la diferencia es menos importante (P < 0.05). Los niveles basales de RT₃ en el grupo B no son diferentes a los del grupo C, pero los niveles de RT₃ en A son inferiores a los de B (P < 0.01) y también a los de C (P < 0.001). Sin embargo, los niveles de TSH en plasma no muestran una diferencia estadísticamente significativa, si se comparan los tres grupos. Existe una correlación significativa entre los niveles basales de T₄ y RT₃ (r = 0,68, P < 0.01).

Respuesta a la estimulación de TRH. La respuesta de la TSH es semejante en los grupos A y B (fig. 1). El pico de respuesta del grupo C no es significativamente diferente al de A o B, pero el pico en A y B aparece entre los 30' y 40', y en C se observa entre los 10' y 20'. A los 90', los niveles de TSH en A son más altos que en C (P < 0.05). A los 120', los niveles de TSH en A y B son todavía mayores que los de C (P < 0.05). Los niveles de TSH al 0' no muestran estadísticamente diferencias significativas. En el grupo A se encontró una correlación significativamente negativa entre el aumento de TSH en el pico de respuesta a la TRH y el número de diálisis realizadas (r = -0.56, P < 0.05).

La máxima respuesta de prolactina a la estimulación de TRH (fig. 2) no fue diferente en los grupos A y B, ni cuando éstos se compararon con C. El pico de respuesta de la prolactina se produjo entre los 10' y 20'. Sin embargo, después de 60' se observó que los niveles en A eran mayores que los de C (P < 0.01) y que los de B eran mayores que los de C (P < 0.01). Estas diferencias permanecían hasta los 120'; los niveles de A

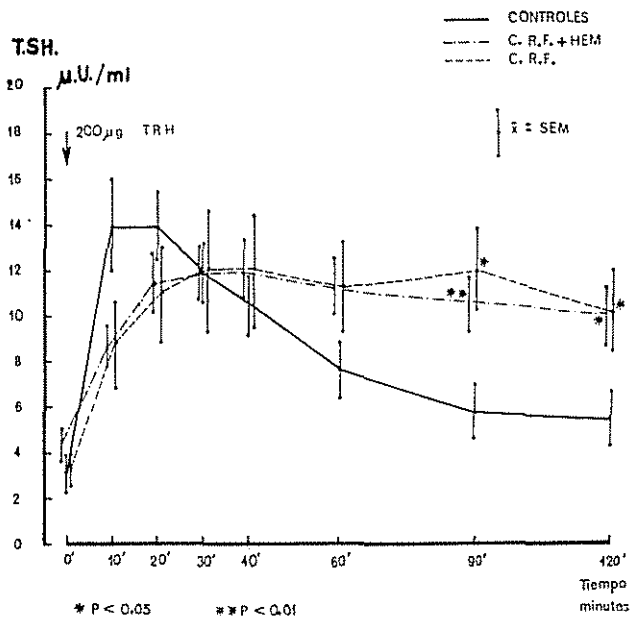


Fig. 1. [En las figuras, C.R.F. significa insuficiencia renal crónica = IRC.]

y B eran siempre mayores que los de C ($P < 0.001$), pero no diferían entre ellos. Los niveles basales de prolactina en A y B eran siempre mayores que los de C al principio del test ($P < 0.05$).

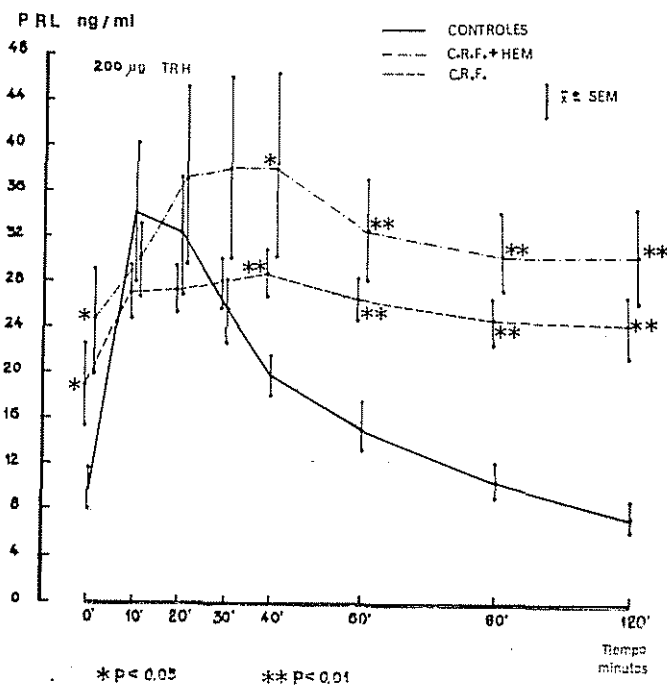


Fig. 2

El nivel de HGH durante el test (fig. 3) mostraba una significativa respuesta a la estimulación de TRF. A los 30', los niveles de A eran mayores que los de C ($P < 0.05$) y los de B también eran mayores que los de C ($P < 0.01$). No existía diferencia entre A y B. Los niveles basales de los tres grupos no presentaban ninguna diferencia.

Los niveles de T_3 en plasma se midieron en todos los individuos a los 0' y 120' después de la estimulación de TRH. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, con respecto al aumento de T_3 .

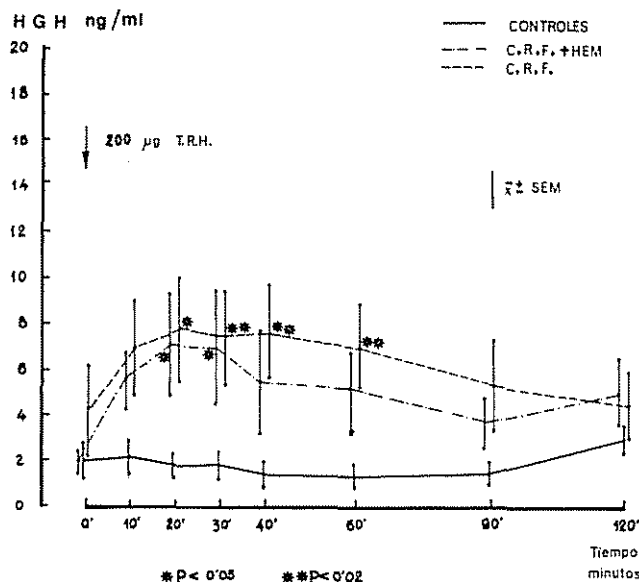


Fig. 3

En el individuo n.º 10 (fig. 4), la estimulación con TRF se aplicó en tres ocasiones consecutivas, con un período de 6 meses entre la primera y la segunda vez, y un período de 7 meses entre la segunda y la tercera. La primera respuesta mostró un pico de 22 $\mu\text{U}/\text{ml}$ de TSH a los 20', que es superior a la respuesta del grupo control (14 $\mu\text{U}/\text{ml}$), y a los 120' el nivel de TSH era todavía de 19,3 $\mu\text{U}/\text{ml}$. La segunda vez se obtuvo un pico de TSH de 10,1 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Esto fue similar

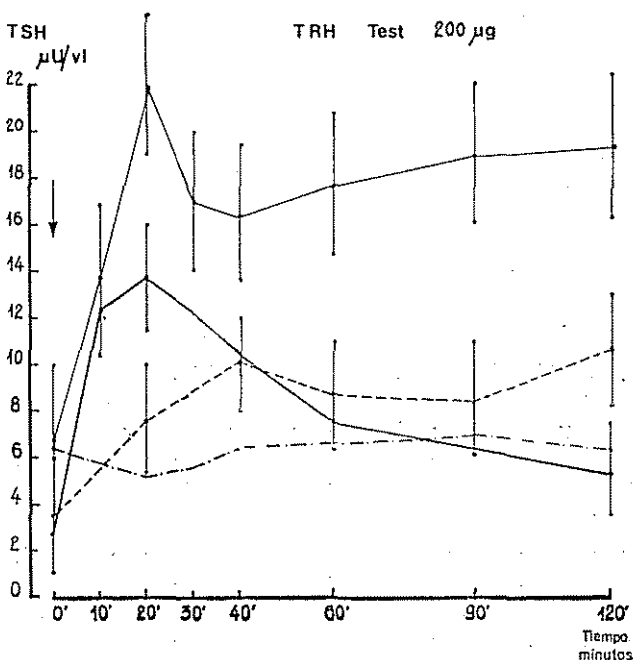


Fig. 4

a lo obtenido en el grupo control, pero con un cierto retraso, ya que ocurrió a los 40'. A los 120', el nivel de TSH era todavía de 10,7 μ U/ml. En la tercera ocasión no hubo pico de respuesta. A los 120', el nivel de TSH era de 6,4 μ U/ml. El nivel de TSH antes de la estimulación fue normal. El nivel basal de T_4 en la primera ocasión fue de 10,8 μ g/100 ml (controles, 9,3-1,8 μ g/100 ml). La segunda vez fue de 8,2 μ g/100 ml y la tercera, de 8,1 μ g/100 ml. El nivel basal de T_3 en la primera ocasión fue de 3,1 nmol/l (controles, 4,2-1,0 nmol/l); en la segunda vez fue de 3,1 nmol/l, y en la tercera de 3,0 nmol/l.

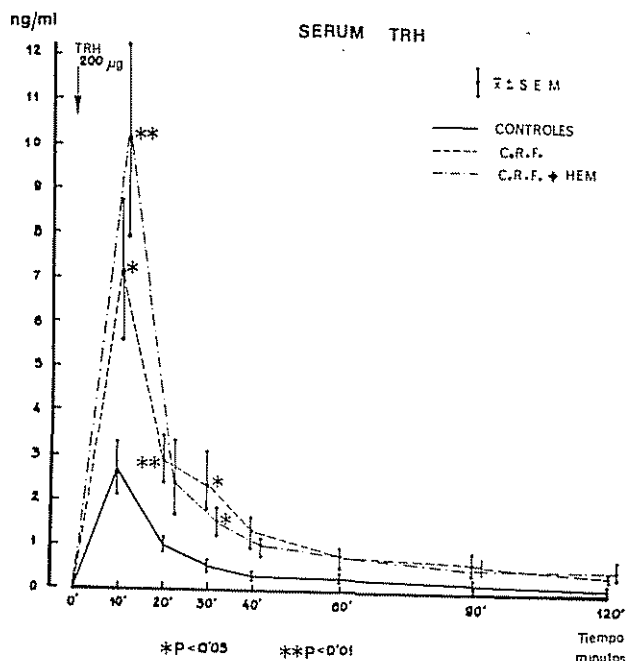


Fig. 5

Ritmo de desaparición de la TRH en plasma durante el test de estimulación. Diez minutos después de la inyección de TRH, el nivel de TRH en plasma era más elevado en A que en C ($P < 0.01$), como también lo estaba en B ($P < 0.05$). No se observaron diferencias significativas entre A y B. A los 30', los niveles de A todavía se mantenían más altos que los de C ($P < 0.05$) y también lo eran en B ($P < 0.05$). No existían diferencias entre A y B.

Ritmo de degradación inmunológica de la TRH in vitro. Siete minutos después de haber empezado el test *in vitro*, en los tubos donde se había incubado TRH con plasma del grupo C, los niveles de TRH inmunológicamente activa eran ya significativamente más bajos que los niveles de TRH en los tubos que se habían incubado con plasma del grupo A ($P < 0.001$). Esta diferencia aumentaba a lo largo de los 60' del test. Se calculó que el término medio de vida de la TRH incubada con el plasma del grupo A era de 16' y

la incubada con plasma del grupo C era de 38'; la diferencia era estadísticamente significativa ($P < 0.001$).

Comentarios

Del análisis de los niveles basales de hormonas tiroideas, se pudo ver que los valores de T_3 y T_4 eran bajos. Además, no se observó ninguna respuesta en la secreción de TSH hasta que estos niveles estuvieron dentro de los límites normales. Los niveles basales de TSH, T_3 y T_4 no establecían diferencias entre el grupo de pacientes con IRC, pero con un cierto filtrado glomerular, y el grupo de pacientes sometidos a hemodiálisis. Las diferencias entre estos dos grupos se pudieron observar cuando se midió la RT_3 , ya que el grupo no sometido a hemodiálisis mostró niveles similares a los del control, y el grupo en hemodiálisis —cuyos pacientes habían recibido este tratamiento durante más tiempo— mostró niveles más bajos de RT_3 .

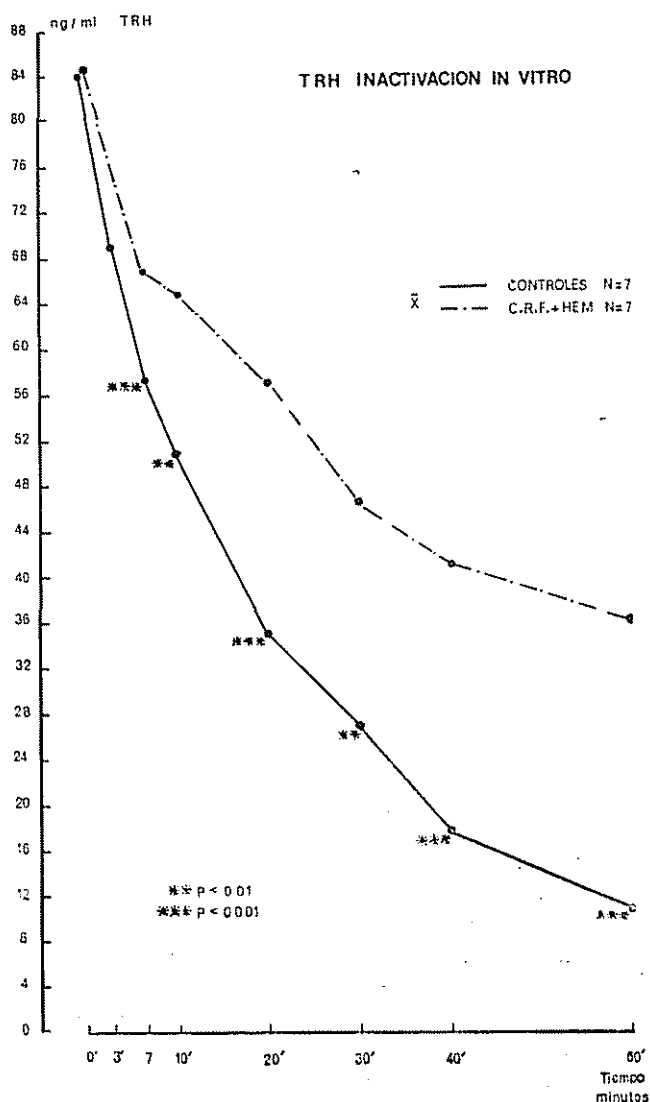


Fig. 6

Sabemos por el trabajo de Chopra, que en el individuo normal existe un balance entre los niveles de T_4 , T_3 y RT_3 en el plasma. Bajo ciertas circunstancias patológicas, como en la insuficiencia hepática, malnutrición, fiebre aguda, trombosis coronaria, y en condiciones posquirúrgicas, existe una pérdida del balance entre la producción de T_3 y RT_3 a expensas de la deiodinación de T_4 , como un mecanismo de adaptación a la nueva situación. En todos los casos mencionados anteriormente, existe una reducción en el nivel de T_3 y un aumento en el nivel de RT_3 . Sin embargo, Chopra y cols. demostraron que no hay un aumento de RT_3 en la insuficiencia renal crónica.

En nuestros pacientes, observamos una reacción inversa. En primer lugar, los valores de T_4 eran claramente bajos cuando se comparaban con los controles, mientras que en los procesos patológicos mencionados la reducción de T_4 no era obvia. Además, observamos que el nivel de T_3 se mantenía más bajo que el de los controles, pero la diferencia era menor que en el caso de T_4 . Creemos que en estos pacientes existe una reacción que tiende a conservar la acción de las hormonas tiroideas, manteniendo los niveles de hormona activa el mayor tiempo posible. En este caso, es posible que la deiodinación de T_4 tienda a favorecer el nivel de T_3 a expensas de la reducción en la formación de RT_3 .

Como el fenómeno básico consiste en el hecho de que el nivel de T_4 se reduce, creemos que existe en estos pacientes un hipotiroidismo verdadero por disminución del nivel metabólico de la glándula. Además, durante el test de estimulación con TRH, observamos que la respuesta de T_3 durante los 120' que duraba no era diferente en los enfermos en comparación con los controles. Creemos que este hecho —junto con la observación de niveles bajos o normales de TSH en enfermos con niveles bajos de hormonas tiroideas— sugiere la presencia de un déficit funcional hipotalámico-hipofisario.

La principal característica de la respuesta de la TSH a la estimulación con TRH en estos pacientes es que el promedio de aumento durante la respuesta máxima no es diferente al de los controles, aunque la variabilidad de la respuesta en el grupo B es claramente mayor que en el grupo de controles. Otra característica es la permanencia de niveles altos de TSH al final del test. Este tipo de respuesta coincide con la observada por González Bárcena y cols. y Ramírez y cols., pero no con la vista por Czernikow. Si queremos analizar las razones para esta prolongada respuesta, no cabe duda que la debemos atribuir al factor de insuficiencia renal. Cuttelod y cols. muestran que el promedio de vida de la TSH en pacientes con insuficiencia renal es alrededor de 160', tanto si las cifras son determinadas por la administración de TSH marcada o de

acuerdo a la curva de respuesta obtenida con la estimulación de TRH. Sin embargo, se debe puntualizar que este tipo de respuesta prolongada fue descrita por Foley y cols. y Kaplan y cols. en el diagnóstico diferencial del hipopituitarismo de origen hipotalámico y esto se ha observado también en estados patológicos tales como la anorexia nerviosa o en enfermedades crónicas que no impliquen inicialmente dificultades de la filtración.

Cuttelod calcula que el promedio de producción de TSH en la IRC es más bajo que en los sujetos normales. Nuestra observación nos indica que hay una correlación negativa en el grupo de pacientes en hemodiálisis entre la intensidad de la respuesta de TSH y el tiempo durante el cual se han estado hemodializando los pacientes, la respuesta tiende a decrecer. Este fenómeno es confirmado por el caso en el cual un paciente fue estimulado en tres ocasiones sucesivas a lo largo de 13 meses.

La respuesta de la prolactina a la estimulación con TRH confirma los datos obtenidos para la respuesta de la TSH. Sin embargo, los niveles basales de prolactina fueron más altos en ambos grupos estudiados en relación con los controles. Esto no es nada nuevo, ya que Nagel y cols. y Hagen y cols. encontraron también niveles altos de prolactina en pacientes con IRC. Todavía no está claro si hay o no una relación entre la osmolaridad del plasma y la secreción de prolactina en el hombre. En relación con esto, es interesante destacar los hallazgos de Sowers y cols. que muestran que en estados de hiperosmolaridad la respuesta de TSH a la estimulación con TRH puede estar reducida, aunque la respuesta a la prolactina no parece ser afectada. Es bien sabido que en los pacientes con IRC avanzada y en aquellos que están en programa de hemodiálisis hay una tendencia a la hiperosmolaridad plasmática.

La respuesta de la HGH de nuestros pacientes a la estimulación con TRH coincide con la obtenida por González Bárcena y cols. y Czernikow y cols. Poco a poco se está encontrando una explicación satisfactoria para este efecto del estímulo no específico con TRH en la secreción de HGH que no se presenta en sujetos sanos, pero que se encuentra en ciertas condiciones patológicas, tales como la IRC. Los estudios de Paneray y cols. y Rossi y cols. en ratas muestran que cuando el tejido hipofisario pierde su conexión con el hipotálamo responde gradualmente a la estimulación con TRH con un incremento en la síntesis y secreción de HGH.

Nosotros conocemos desde los trabajos de Bassiri y cols. que cuando inyectamos una cantidad farmacológica de TRH en el plasma, ello conduce a un proceso de metabolización rápida ya que su vida media se calcula que es de 5,3 minutos. Esta reducción en la actividad inmu-

nológica y biológica de la TRH implica un sistema de degradación enzimática, el cual se encuentra no sólo en el plasma sino también en el hígado y en el riñón y cuyas características no son bien conocidas todavía (Visser y cols.). Bassiri también calcula que el 5,5 % de la TRH inyectada podría recuperarse en la orina durante las 3 horas siguientes. Desde la obra de Bauer y White y cols., conocemos que *in vitro* el plasma de ratas hipotiroideas tiene menor capacidad para degradar el TRF que el plasma de las ratas normotiroideas. Sin embargo, a la vista de estos resultados, Jeffcoate y cols. intentaron una comparación *in vitro* del efecto degradante del plasma humano de pacientes hipotiroideos con plasma de sujetos normales, pero no tuvieron éxito en reproducir las diferencias encontradas con los plasmas de rata. Esto ha sido atribuido a la más lenta capacidad degradante del plasma humano, cinco veces menor según Benuck y cols. que el de las ratas.

En vista de la similitud entre la respuesta de la TSH a la TRH en pacientes con IRC, anorexia nerviosa e hipopituitarismo, ya que todas esas condiciones implican una deficiencia funcional tiroidea, hemos observado el ritmo de desaparición endógena de TRH y hemos encontrado que era más lento que en los controles. Considerando la indudable importancia del riñón para la degradación y eliminación de la TRH, encontramos que este test no era suficientemente concluyente para demostrar que el plasma de los pacientes con IRC tiene una menor actividad degradante que el de los sujetos normales. Por ello, nosotros hemos realizado un test *in vitro*, en el cual se observó que el plasma en pacientes en hemodiálisis tenía una actividad degradante de la TRH menor que la del plasma de los controles.

En conclusión:

a) Los pacientes en IRC presentan una deficiencia de la función tiroidea a causa de una reducción de la secreción hipofisaria de la TSH.

b) La respuesta de la secreción de TSH al estímulo de la TRH disminuye con la duración del tiempo en hemodiálisis. El mantenimiento del alto nivel de TSH al final de la respuesta al test de estimulación está claramente influenciado por la deficiencia de la capacidad renal para eliminar esta hormona.

c) En la IRC hay un lento descenso en la degradación plasmática de TRH, probablemente a causa de la disminución de la función tiroidea. Esto puede causar una acción prolongada de la TRH y por tanto puede explicar la respuesta anómala de la TSH a la TRH.

d) La respuesta anómala de la TSH a la TRH y la respuesta de la HGH a la TRH sugieren que

el defecto fundamental tiene su origen en un impedimento de la función hipotalámica en estos pacientes.

Bibliografía

- Bassiri, R. M., and R. D. Utiger: Metabolism and excretion of exogenous thyrotropin-releasing hormone in humans, *J. Clin. Invest.*, 52:1616, 1973.
- Bauer, K.: Regulation of degradation of thyrotropin releasing hormone by thyroid hormones, *Nature*, 259:591, 1976.
- Benuck, M., and Markarks: Differences in the degradation of hypothalamic releasing factors by rat and human serum, *Life Sciences* 19:1271, 1976.
- Bermúdez, F., M. I. Surks, and J. H. Oppenheimer: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:27, 1975.
- Burr, W. A., R. S. Griffiths, E. G. Black, R. Hoffenberg, H. Meinhold, and K. W. Wenzel; Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine concentrations after surgical operation, *Lancet* 2:1272, 1975.
- Carter, J. N., C. J. Eastman, J. M. Corcoran, and L. Lazarus; Inhibition of conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with severe chronic illness, *Clin. Endocr.* 5:587, 1976.
- Chopra, I. J.: An assessment of daily production and significance of thyroidal secretion of 3,3',5'-triiodothyronine (Reverse T₃) in man, *J. Clin. Invest.* 52:1616, 1973.
- Chopra, I. J., U. Chopra, S. R. Smith, M. Reya, and D. H. Solomon: Reciprocal changes in serum concentration of 3,3',5'-triiodothyronine (Reverse T₃) and 3,3',5'-triiodothyronine (T₃) in systemic illness, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:1043, 1975.
- Cuttelod, S., Th. Lemarchand-Béraud, P. Magnenat, C. Parret, S. Poli, and A. Vannotti: Effect of age and role of kidneys and liver on thyrotropin turnover in man, *Metabolism* 23:101, 1974.
- Czernikow, P., M. C. Dauzet, M. Broyer, and R. Rappaport: Abnormal TSH, PRL and GH response to TSH releasing factor in chronic renal failure, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:630, 1976.
- Finucane, J. F., R. S. Griffiths, E. G. Black, and C. L. Hall: Effects of chronic renal disease on thyroid hormone metabolism, *Acta endocrin, Kbh.*, 84:750, 1977.
- Foley, T. P., J. Owings, J. T. Hayford, and R. M. Blizzard: Serum thyrotropin responses to synthetic thyrotropin-releasing hormones in normal children and hypopituitary patients. A new test to distinguish primary releasing hormone deficiency from primary pituitary hormone deficiency, *J. Clin. Invest.* 51:431, 1972.
- González-Bárcena, D., A. B. Kastin, D. S. Schalch, M. Torres-Zamora, E. Pérez-Pasten, A. Kato, and A. V. Schally: Responses to thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and after infusion in normal men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:117, 1973.
- Hagen, C., K. Olgaard, A. S. McNeilly, and R. Fisher: Prolactin and the pituitary-gonadal axis in male uremic patients on regular dialysis, *Acta endocrin, Kbh.*, 82:29, 1976.
- Jeffcoate, S. L., and N. White: The inactivation of thyrotrophin releasing hormone by plasma in thyroid disease, *Clin. Endocr.* 4:231, 1975.
- Kaplan, S. L., M. M. Grumbach, H. G. Friesen, and B. H. Costom: Thyrotropin-releasing factor (TRF): Effect on secretion of human pituitary prolactin

- and thyrotropin in children and in idiopathic hypopituitary dwarfism: Further evidence for hypophysiotropic hormone deficiencies, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35:825, 1972.
- Katy, A. I., D.S. Emmanouel and M. D. Lindheimer: Thyroid hormone and the kidney, *Nephron* 15:223, 1975.
- Montoya, E., M. J. Seibel, and J. F. Wilber: Thyrotropin-releasing hormone secretory physiology: studies by radioimmunoassay and affinity chromatography, *Endocrinology* 96:1413, 1975.
- Nagel, T. C., N. Freinkel, R. H. Bell, H. Friesen, J. F. Wilber, and B. E. Metzger: Gynecomastia, Prolactin, and other peptide hormones in patients undergoing chronic hemodialysis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:428, 1973.
- Panerai, A. E., I. Gil-Ad, D. Cocchi, V. Locatelli, G. L. Rossi, and E. E. Müller: Thyrotrophin releasing hormone-induced growth hormone and prolactin release: physiological studies in intact rats and in hypophysectomized rats bearing an ectopic pituitary gland, *J. Endocrin* 72:301, 1977.
- Ramírez, G., W. Jubiz, Ch. F. Gutch, H. A. Bloomer, R. Siegler, and W. J. Kolff: Thyroid abnormalities in renal failure, *Ann intern Med.*, 79:500, 1973.
- Rossi, G. L., D. Probst, A. E. Panerai, I. Gil-Ad, D. Cocchi, and E. E. Müller: Light and electron microscopic studies of thyrotrophin releasing hormone-induced growth hormone and prolactin release in hypophysectomized rats bearing an ectopic pituitary gland, *J. Endocrin.* 72:313, 1977.
- Sowers, J. R., J. M. Hershman, W. R. Skowsky, H. E. Carlson, and J. Park: Osmotic control of the release of prolactin and thyrotropin in euthyroid subjects and patients with pituitary tumors, *Metabolism*: 189, 1977.
- Spaulding, S. W., Chopra, I. J. Shervin, and S. S. Lyall: Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T₄ and reverse T₄ in man, *J. Clin. Endocrinol Metab.* 42:197, 1976.
- Vigersky, R. A., D. L. Loriaux, A. E. Andersen, R. S. Mecklenburg, and J. L. Vaitukaitis: Delayed pituitary hormone responses to LRF and TRF in patients with anorexia nervosa and with secondary amenorrhea associated with simple weight loss, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:893, 1976.
- Visser, T. J. W. Klootwijk, R. Docter, and G. Henne-man: Degradation of thyrotropin releasing hormone and a related compound by rat liver and kidney homogenate, *Neuroendocrinology* 21:204, 1976.
- White, N., S. L. Jeffcoate, E. C. Griffiths, and K. C. Hooper: Effect of thyroid status on the thyrotropin-releasing hormone-degrading activity of rat serum, *J. Endocrinol.*, 71:13, 1976.