

Alteraciones hipotálamo-hipófiso-tiroideas en la cirrosis hepática etílica

E. Zamora Madaria, A. Mangas Rojas, A. Barba Chacón, C. Feliu Zamora y F. Gómez Rodríguez

Departamento de Medicina Interna (II Cátedra de Patología y Clínica Médicas).
Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

En 33 pacientes con cirrosis hepática de origen etílico, se determinaron las tasas plasmáticas de tiroxina (T_4), triyodotironina (T_3) T_3 inversa (rT_3) y globulina transportadora de tiroxina (TBG) y se correlacionaron con el índice clínico biológico de Orrego, con el fin de demostrar el papel que desempeña el grado de afección de la función hepática en la producción del síndrome de T_3 baja que se presenta en el curso de este proceso. Asimismo, se investigó la repercusión que esta alteración hormonal tiroidea ejerce sobre la situación metabólica de estos pacientes.

Las cirrosis descompensadas mostraron un descenso de las tasas circulantes de T_3 y un incremento de las de rT_3 , que no se acompañaron de alteraciones de las concentraciones plasmáticas de T_4 ni del índice de tiroxina libre, a excepción de algunos casos con una acusada descompensación, en los que se apreció un ligero descenso de la T_4 secundario a la síntesis deficitaria de TBG. Tales alteraciones dependen del grado de afección de la función hepática, dada la correlación significativa existente entre el índice clínico biológico y las alteraciones de la T_3 y rT_3 , que son parámetros valiosos para establecer el estadio evolutivo y el pronóstico de la enfermedad.

El estado metabólico de todos los pacientes evaluados por el estudio del reflexograma y las tasas plasmáticas basales de tirotopina (TSH) y su respuesta a la prueba de la hormona liberadora de tirotopina (TRH) fue considerado como normal. En los enfermos con encefalopatía amoniaca pueden presentarse alteraciones en la respuesta de la TSH a la prueba de la TRH debidas a alteraciones funcionales hipotalámicas, secundarias a la depleción de neurotransmisores cerebrales que produce la citada encefalopatía.

Hypothalamus-pituitary-thyroid disturbances in alcoholic hepatic cirrhosis

To demonstrate the role of the severity of hepatic function impairment in the development of the syndrome of low T_3 that occurs in this process, we determined the serum values of T_4 , T_3 , reverse T_3 (rT_3), and thyroxine binding globulin (TBG) and correlated them with Orrego's biological clinical index. We also investigated the effect that these thyroidal hormones abnormalities have on the metabolic status of these patients.

Decompensated cirrhotic patients had decreased circulating values of T_3 and an augmentation of rT_3 . These abnormalities were not accompanied by changes in the serum concentration of T_4 nor with changes of the free thyroxine index, excepting some cases with a marked decompensation who had a slight decrease of T_4 secondary to the diminished synthesis of TBG. The abnormalities depend on the degree of impairment of the hepatic function, since there is a significant correlation between the biological clinical index and the T_3 and rT_3 abnormalities, which are valuable parameters for determining the evolution and prognosis of the disease.

The metabolic status of all patients evaluated by studying the reflexogram and the baseline levels of thyrotropin (TSH) and its response to thyrotropin releasing hormone (TRH) test were considered normal. Abnormalities in the response of TSH can be seen in patients with ammonia encephalopathy due to hypothalamic disturbances secondary to the depletion in the cerebral neurotransmitters produced by the encephalopathy.

Med Clin (Barc) 1984; 83: 660-664

Correspondencia: Dr. E. Zamora Madaria. Avda. Cayetano del Toro, 21, 6.º-A. 11010 Cádiz
Manuscrito aceptado el 20-12-1983.

Desde que Braverman et al¹ demostraron la capacidad que poseen los tejidos extra-tiroideos para transformar la tiroxina (T_4) en 3,5,3'-triyodotironina (T_3), numerosos trabajos^{2,3} han comprobado que el 80 % de la T_3 circulante procede de la 5'-desyodación de la tiroxina en los tejidos periféricos. Asimismo, el 95 % de la 3,3',5'-triyodotironina o T_3 inversa (rT_3) isómero biológicamente inactivo, deriva de la deshalogenación periférica de la T_4 por una 5-desyodasa. El conocimiento que en la actualidad se tiene sobre el papel que desempeñan los tejidos periféricos en el mantenimiento de las tasas circulantes de T_3 y rT_3 ha permitido comprender la aparición, en diversos procesos crónicos, del denominado síndrome de T_3 baja^{4,5}, caracterizado por un descenso de la tasa plasmática de T_3 y un incremento de la rT_3 , sin alteraciones de los niveles circulantes de T_4 ni de tirotopina (TSH), perturbación hormonal que refleja la alteración de la T_4 -5'-desyodación que, indirectamente, se produce en algunos procesos por mecanismos diferentes^{6,7}.

Los diversos estudios que se han ocupado de las alteraciones de la función tiroidea en la cirrosis hepática, han puesto de manifiesto que el hallazgo más habitual es la existencia de una disminución de los niveles circulantes de T_3 y un incremento de los niveles de rT_3 ⁸⁻¹². Dado que hígado es el lugar donde, en forma predominante, se produce la desyodación de la T_4 a nivel periférico, parece posible que en estos pacientes el síndrome de T_3 baja represente, más que el efecto indirecto de un proceso crónico, un reflejo directo del grado de alteración de la función hepática. Con este fin, en el presente trabajo se estudia la correlación que existe entre las alteraciones de las hormonas tiroideas circulantes y un índice clínico-biológico representativo del grado de deterioro de la función hepática. Asimismo, se investiga la repercusión que la disminución de T_3 tiene sobre las pruebas funcionales tiroideas periféricas y sobre la respuesta de la TSH a la prueba de la hormona liberadora de tirotopina (TRH), a fin de evaluar la situación metabólica de estos pacientes.

Material y método

El presente estudio se realizó en 33 pacientes del sexo masculino con una cirrosis hepática de origen etílico (comprobada anatomopatológicamente), con una edad media de 48,7 ± 7,9 años y, asimismo, en 12 controles sanos del mismo sexo con una edad media de 45,6 ± 9,6 años. A todos los pacientes se les determinaron las tasas de albúmina, globulinas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas (SGPT y SGOT), gammaglutamiltranspeptidasa, amoniemia y actividad de protrombina. Con los hallazgos clínicos y los signos biológicos, se obtuvo el índice clínico-biológico (ICB) de Orrego et al¹³ (tabla 1) y, atendiendo al grado de alteración de su función hepática, se clasificaron en tres grupos: grupo I, formado por nueve pacientes con cirrosis hepática compensada,

con una edad media de 44,2 ± 7,6 años y un ICB entre 2 y 9; grupo II, compuesto por once pacientes con una cirrosis hepática moderadamente descompensada, con una edad media de 49,1 ± 7,4 años y con un ICB entre 10 y 16, y grupo III, formado por trece pacientes con una cirrosis marcadamente descompensada, con una edad media de 51,6 ± 7,6 años y un ICB entre 17 y 21. Todos ellos fueron informados sobre la naturaleza del estudio y dieron su consentimiento para realizarlo.

En condiciones basales de ayuno se obtuvo una muestra de sangre, tanto en los pacientes cirróticos como en los controles, para la determinación de T₄, T₃, rT₃, captación de T₃ por resinas (T₃U), para el cálculo del índice de tiroxina libre (IT₄L) y, en quince casos, para la determinación de TBG. En los pacientes de los grupos II y III, así como en el grupo control, se practicó la prueba de la TRH. A las 8,30 horas, en ayunas y en decúbito supino, se insertó un catéter en una vena del antebrazo, que se mantuvo permeable con una lenta infusión de suero fisiológico, y se obtuvieron dos muestras de sangre a -30 y 0 minutos. A las 9 horas (minuto 0) se inyectaron, en bolo intravenoso, 300 µg de TRH y se obtuvieron nuevas muestras de sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Todas las muestras se centrifugaron y el plasma se guardó a -20° C hasta su análisis posterior. Las determinaciones hormonales se realizaron por radioinmunoanálisis con equipos comerciales (rT₃ y T₃U: Sero Diagnostic; T₄, T₃, TSH: Diagnostic Products; TBG: International CIS).

La precisión para los diversos métodos en los límites del eutiroidismo calculada a través de los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron respectivamente de 5,3 y 3,8 % para T₄, de 4,9 y 4,4 % para T₃, de 6,3 y 9,8 % para rT₃, de 3,4 y 5,5 % para T₃U, de 4,4 y 6 % para TBG y de 7,9 y 9,4 % para TSH.

El estudio estadístico se llevó a cabo comparando los resultados de los diversos grupos de pacientes cirróticos con el grupo control, mediante la prueba de la U de Mann-Whitney. Se establecieron correlaciones de las hormonas tiroideas entre sí y con el índice clínico biológico según programa tabulado en el microordenador Hewlett-Packard 85, estimando su significación estadística de acuerdo a las tablas científicas.

Resultados

En la tabla 2 se exponen los valores plasmáticos (X̄ ± DE) de T₄, T₃, rT₃, TBG, el cociente rT₃/T₃ y el IT₄L en la cirrosis hepática y en los controles.

Grupo I. Las tasas plasmáticas de T₄, T₃, rT₃ así como el cociente rT₃/T₃ y el IT₄L no presentaron diferencias estadísticamente significativas con las del grupo control.

Grupo II. Las concentraciones plasmáticas de T₃ presentaron un descenso moderado y significativo (p < 0,002) y las de rT₃ una elevación no significativa con respecto a las del grupo control. El cociente rT₃/T₃ fue significativamente superior al obtenido en los controles (p < 0,001). El valor medio de la T₄ circulante se encontraba dentro de los límites normales, aunque ligeramente descendido con respecto al grupo control (p:NS).

Grupo III. Los niveles circulantes de T₄, TBG y el IT₄L estaban ligeramente descendidos con respecto a los presentados por los controles y los pacientes del grupo II, pero sin significación estadística. En tres pacientes las tasas de T₄ y de TBG se encontraron por debajo del límite inferior de la normalidad, encontrándose dentro del mismo los valores del IT₄L. La tasa plasmática media de T₃ mostró un acusado descenso, estadísticamente significativo si se compara con la del grupo control (p < 0,001) así como con la de los pacientes del grupo II (p < 0,002), y se acompañó de un incremento significativo de la tasa de rT₃ (p < 0,001).

Los valores basales de TSH plasmática y los incrementos experimentados con la prueba de la TRH a los 30, 60 y 90 minutos, así como el incremento total (ΣΔ₃₀₋₉₀) se exponen en la tabla 3. No hubo diferencias significativas entre los valores basales de TSH y su respuesta a la prueba de la TRH en los pacientes cirróticos del grupo II y III y los controles

TABLA 1
Índice clínico biológico

	Índice
Signos o síntomas	
Hepatomegalia	1
Esplenomegalia	1
Ascitis	
grado +	1
grado ++	2
grado +++	3
Encefalopatía	
grado +	1
grado ++	2
grado +++	3
Tendencia a la hemorragia	1
Estrellas vasculares	1
Eritema palmar	1
Circulación colateral	1
Edemas en miembros	1
Pruebas de laboratorio	
SGOT (> 30 UI/ml)	1
SGPT (> 30 UI/ml)	1
Fosfatasa alcalina (> 80 UB)	1
Albumina sérica (< 2,6 g/dl)	1
Colesterina (< 160 mg/dl)	1
Tiempo de protrombina	
< 80 %	1
< 60 %	2
< 40 %	3
Bilirrubina	
1,2-2,0 mg/dl	1
2,1-5,0 mg/dl	2
> 5,0 mg/dl	3

TABLA 2
Niveles plasmáticos (X̄ ± DE) de T₄, T₃, rT₃, TBG, rT₃/T₃, IT₄L en pacientes con cirrosis hepática y controles

Grupo	T ₄ (µg/dl)	T ₃ (ng/dl)	rT ₃ (ng/dl)	TBG (µg/dl)	rT ₃ /T ₃	IT ₄ L
Cirrosis						
Grupo I (ICB < 10)	8,44 ± 2,77	112,11 ± 34,36	17,44 ± 6,44	—	0,177 ± 0,101	8,26 ± 1,76
Grupo II (ICB 10-16)	7,33 ± 1,80	80,81 ± 23,59	37,45 ± 18,38	17,32 ± 3,24	0,568 ± 0,44	9,47 ± 2,27
Grupo III (ICB 17-21)	6,85 ± 2,41	46,15 ± 15,61	83,76 ± 34,75	12,78 ± 2,53	2,281 ± 1,685	7,49 ± 2,36
Controles	8,15 ± 2,18	131,33 ± 29,68	21,33 ± 6,56	18,6 ± 2,07	0,160 ± 0,60	8,30 ± 2,19
GI C	NS	NS	NS	—	NS	NS
GII C	NS	< 0,002	NS	NS	0,001	NS
GIII C	NS	< 0,001	< 0,001	0,0,5	0,001	NS
GIII GI	NS	< 0,002	< 0,002	NS	0,001	NS

TABLA 3
Niveles plasmáticos basales de TSH (X̄ ± DE) y respuesta a la prueba de la TRH en pacientes con cirrosis hepática y en controles sanos

Grupo	Basal	Δ 30'	Δ 60'	Δ 90'	ΣΔ 30-90'
Cirrosis					
Grupo II (ICB 10-16)	2,76 ± 1,11	13,53 ± 4,03	10,22 ± 3,20	5,5 ± 2,7	29,26 ± 8,86
Grupo III (ICB 17-21)	3,85 ± 1,72	12,96 ± 4,30	13,30 ± 5,83	9,05 ± 4,52	34,40 ± 12,05
Controles	2,55 ± 0,75	13,99 ± 4,38	9,5 ± 4,94	6,01 ± 3,09	29,50 ± 12,29
GII C	NS	NS	NS	NS	NS
GIII C	NS	NS	NS	NS	NS

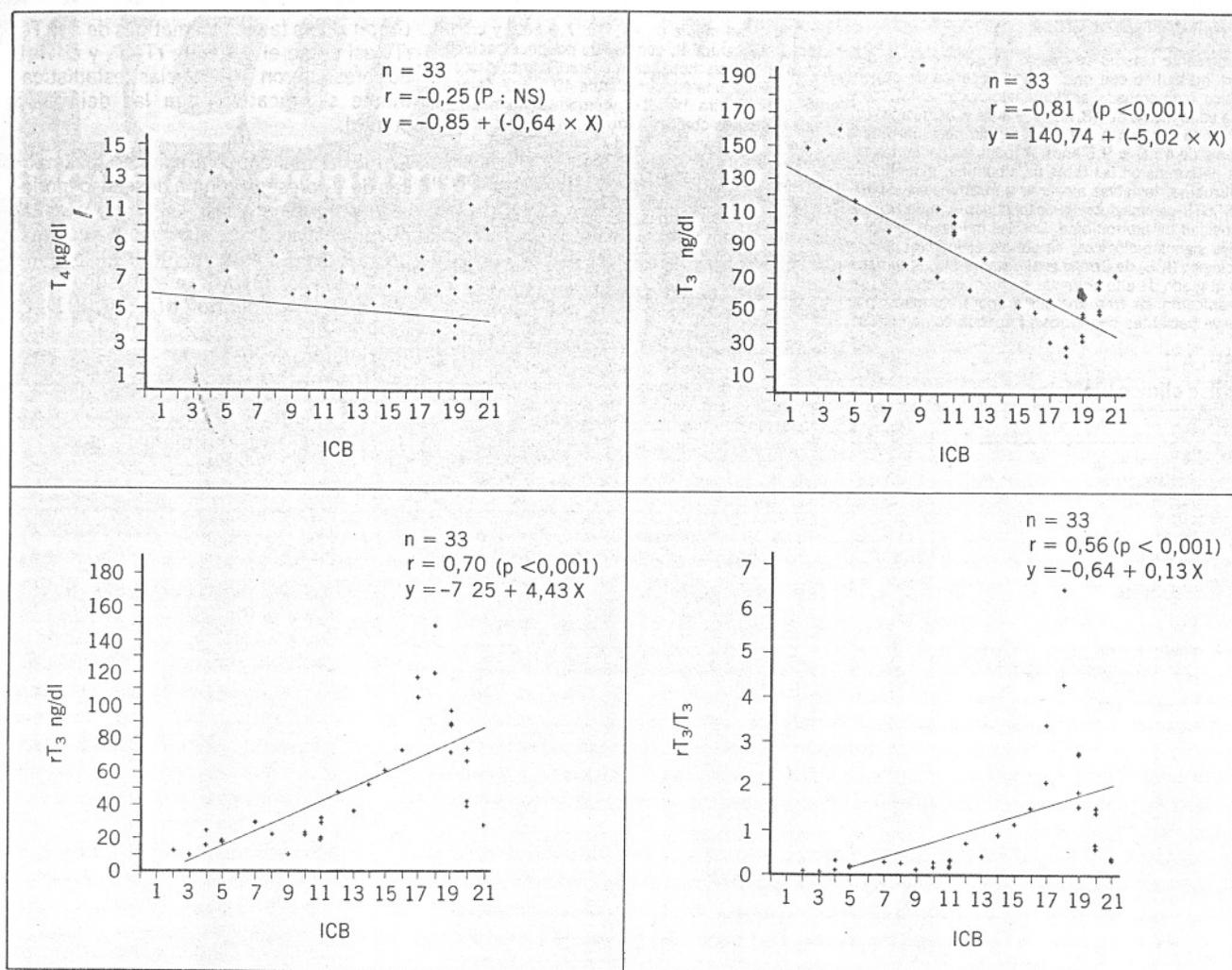


Fig. 1. Correlación entre el índice clínico-biológico (ICB) y las tasas plasmáticas de T_4 , T_3 , rT_3 y cociente rT_3/T_3 en la cirrosis hepática.

normales. No obstante, en el grupo III se observaron concentraciones plasmáticas basales ligeramente superiores a la de los normales (p:NS) e individualmente las respuestas de la TSH a la TRH fueron muy variables: se encontraron supranormales en tres casos, en el límite inferior de la normalidad en un caso y en siete casos el incremento máximo se obtuvo a los 60 minutos en lugar de a los 30. La amoniemia en estos pacientes fue superior a la presentada por los del grupo II (grupo II: $63,45 \pm 13,27$; grupo III: $131,66 \pm 30,22 \mu\text{g/dl}$). Los cirróticos no presentaron alteraciones patológicas del reflexograma aquileo. Hubo una correlación, en un grado estadísticamente significativo, entre el ICB y los niveles plasmáticos de T_3 ($r = -0,81$; $p < 0,001$) y rT_3 ($r = 0,70$; $p < 0,001$), así como con los cocientes rT_3/T_3 ($r = 0,56$; $p < 0,001$), T_3/T_4 ($r = -0,66$; $p < 0,001$) y rT_3/T_4 ($r = 0,61$; $p < 0,001$). No existió correlación estadísticamente significativa entre el ICB y los niveles circulantes de T_4 (fig. 1).

No se observó correlación significativa entre las tasas plasmáticas de T_3 y T_4 y el $\Sigma\Delta_{30-90}$ de TSH a la prueba de la TRH ($r = -0,25$; p:NS y $r = -0,19$; p:NS, respectivamente). Sólo los pacientes del grupo III presentaron una correlación significativa entre los valores basales de TSH y el $\Sigma\Delta_{30-90}$ de TSH a la prueba de la TRH ($r = 0,75$; $p < 0,01$) (fig. 2).

Discusión

De acuerdo con los estudios previos⁸⁻¹², los pacientes con cirrosis hepática descompensada presentan alteraciones importantes en los parámetros hormonales tiroideos, entre los que destacan la disminución de la tasa plasmática de T_3 y el incremento de rT_3 . Los niveles circulantes de T_4 , así como los IT_4L no experimentan modificaciones significativas, a excepción de un ligero descenso de la tiroxinemia, secundario a la síntesis deficitaria de TBG, que puede alcanzar, en algunos casos gravemente descompensados, valores inferiores a la normalidad, lo

que explica los resultados divergentes que se han comunicado sobre las tasas de T_4 , bajas en unos estudios^{8,14,15} y normales en otros^{9,10,13}.

La función de la glándula tiroidea *per se* no parece estar afectada en la cirrosis hepática, dada la normalidad de los niveles plasmáticos de T_4 y la adecuada respuesta de la T_3 a la administración de TRH comprobada por diversos autores^{12,16}. Teniendo en cuenta que la secreción hormonal de la glándula tiroidea contribuye sólo en el 20 % al mantenimiento de la tasa circulante de T_3 , su disminución superior en algunos casos al 50 % de la tasa media presentada por la población normal, sugiere que ésta es debida a un trastorno de la desyodación de la T_4 en T_3 en los tejidos periféricos. Nomura et al¹⁷ han comprobado la existencia en la cirrosis hepática de una reducción entre el 30 y el 50 % de la tasa normal de conversión de T_4 en T_3 y, asimismo, han observado que la administración de tiroxina a estos pacientes no produce la elevación de los niveles circulantes de T_3 , que tiene lugar

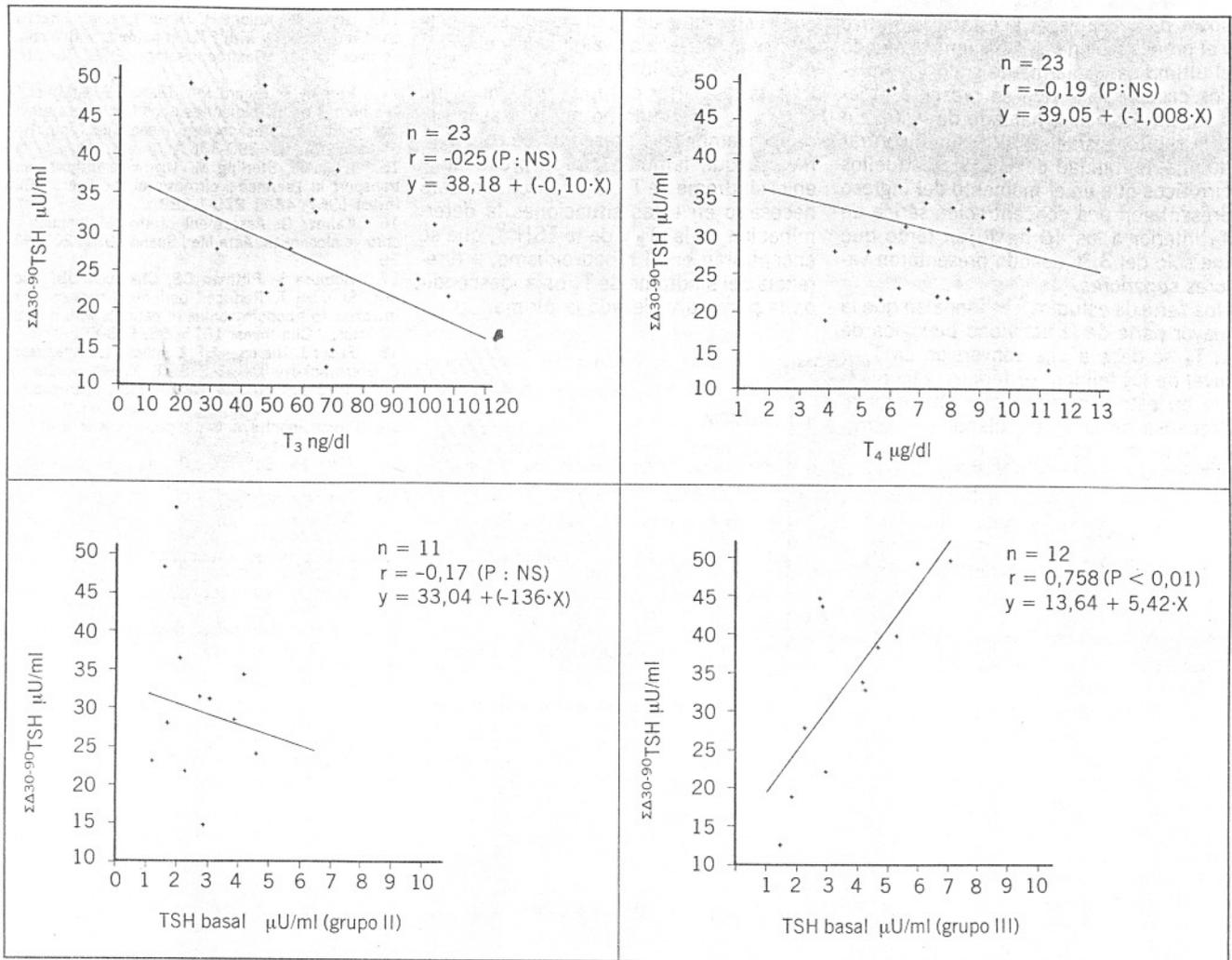


Fig. 2. Correlaciones entre la T_3 , T_4 y TSH basal y el incremento total de TSH ($\Sigma\Delta_{30-90}$) a la prueba de la TRH en la cirrosis hepática.

en los individuos controles. El incremento que experimenta la rT_3 , dada la correlación negativa existente entre la T_3 y rT_3 , podría deberse a la desviación del metabolismo de la tiroxina por la vía de la 5-desyodasa; sin embargo, los estudios metabólicos de Faber et al¹⁸ mostraron que es consecuencia de un fracaso de la conversión de la rT_3 en 3-3'-diiodotironina por déficit de la T_4 -5'-desyodasa hepática. En este sentido, las correlaciones existentes entre el ICB y los cocientes T_3/T_4 y rT_3/T_4 muestran el papel fundamental que desempeña el hígado tanto en la tasa de producción de T_3 como en el aclaramiento de la rT_3 . Este hecho está de acuerdo con los hallazgos de Flock et al¹⁹, que comprobaron experimentalmente, en el perro, que en el animal intacto es la T_3 el metabolito que deriva predominantemente de la T_4 en tanto que en el animal hepatectomizado lo es la rT_3 . El alcohol no parece jugar ningún papel en la producción de estas anomalías, ya que se presentan tanto en las cirrosis etílicas como en las de otro origen y no se ha

detectado su aparición en el curso de la esteatosis hepática de origen alcohólico^{9,20}. Por otra parte, en ausencia de lesiones hepáticas, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas sólo provoca un descenso de las tasas circulantes de T_4 ²¹. Tampoco parece que la disminución del flujo hepático existente en los cirróticos como consecuencia de la derivación portosistémica pueda contribuir a la producción de este síndrome de T_3 baja, ya que la realización en el hombre de una derivación portosistémica quirúrgica no produce cambios significativos de la T_4 , T_3 , IT_4L , TSH ni de la TBG²². Asimismo, Meideiros et al²³ en la esquistosomiasis, enfermedad que presenta alteraciones circulatorias parecidas a las de la cirrosis pero en las que el fracaso de la función hepática es de aparición tardía, observan que las alteraciones de la T_3 y rT_3 circulantes sólo se presentan a medida que se deteriora progresivamente la función hepática.

Los estudios de Vagenakis et al²⁴ han puesto en evidencia la influencia que el

estado de nutrición ejerce sobre el metabolismo periférico de la tiroxina, provocando la malnutrición un síndrome de T_3 baja. La cirrosis hepática, por sí misma, provoca una situación de malnutrición secundaria que, indudablemente, puede participar en la producción de la perturbación existente en las hormonas tiroideas. Sin embargo, parece que esta perturbación es escasa y limitada únicamente a algunos casos con grave descompensación, ya que la malnutrición proteica produce un síndrome de T_3 baja asociado a un descenso de la T_4 circulante, normalidad del IT_4L y una respuesta retrasada y exagerada de la TSH a la TRH²⁵, alteraciones que sólo coinciden con las presentadas por algunos pacientes del grupo III. Todo parece indicar, dada la estrecha correlación existente entre el ICB y las tasas plasmáticas de T_3 y rT_3 , que la intensidad de las alteraciones hormonales tiroideas en los pacientes cirróticos depende fundamentalmente del grado de afectación de la función hepática y que los niveles circulantes de T_3 y rT_3 son parámetros va-

lios para establecer el estadio evolutivo y el pronóstico en estos pacientes, siendo el último particularmente grave en aquellos casos en los que se presenta, además, un descenso marcado de la T_4 . En este sentido, Israel et al¹⁰ han encontrado una mortalidad del 38 % en aquellos cirróticos que en el momento del ingreso presentaron una concentración sérica de T_3 inferior a los 40 ng/dl, en tanto que fue sólo del 3 % cuando presentaron valores superiores.

Una serie de estudios^{2,3,26} señalan que la mayor parte de la actividad biológica de la T_4 se debe a una conversión en T_3 a nivel de los tejidos periféricos. Ello plantea en estos enfermos con un marcado descenso de la T_3 circulante el interrogante de la existencia de un cierto grado de hipotiroidismo y la conveniencia o no de su tratamiento. El estado metabólico de nuestros pacientes, evaluado por los criterios clínicos habituales y por la medición del reflejo aquileo, puede considerarse como normal. Asimismo, la normalidad del IT_4L , de la tasa basal de TSH y su respuesta a la prueba de la TRH permite descartar la presencia de un hipotiroidismo subclínico. Algunos casos del grupo III mostraron una respuesta acusada de la TSH a la prueba de la TRH, sugiriendo la posible existencia de una hipofunción tiroidea. Sin embargo, la correlación hallada en este grupo entre el incremento total de la TSH al estímulo de la TRH y los valores basales de TSH y la ausencia de correlación entre aquel y las concentraciones de T_3 y T_4 , así como la respuesta retrasada de la TSH a la TRH sugieren más la existencia de un trastorno de la función hipotalámica. Esta alteración funcional hipotalámica se ha relacionado con la encefalopatía hepática²⁷, que originaría la depleción de los neurotransmisores que controlan la liberación de TSH y que, en mayor o menor grado, estaba presente en estos pacientes con valores elevados de la amoniemia.

Desde el punto de vista diagnóstico, las alteraciones de las hormonas tiroideas en la cirrosis hepática carecen de especificidad, ya que el síndrome de T_3 baja se presenta en múltiples procesos sistémicos y durante la administración de diversos fármacos²⁸. Sin embargo, la aparición de un hipotiroidismo en el curso de una cirrosis puede plantear problemas diagnósticos

con el síndrome de T_3 baja, en especial si éste se acompaña de valores descendidos de T_4 . La normalidad del IT_4L es suficiente para descartar el hipotiroidismo, pero un IT_4L descendido no permite asegurar definitivamente la presencia de este último, ya que también puede presentarse en el síndrome de T_3 baja²⁹. Por ello, será necesario en estas situaciones la determinación de la rT_3 y de la TSH²⁰, que se encontrarán en el hipotiroidismo, a diferencia del síndrome de T_3 baja, descendida la primera y elevada la última.

BIBLIOGRAFIA

1. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T_4) to triiodothyronine (T_3) in athyretic human subjects. *J Clin Invest* 1970; 49: 855-864.
2. Sterling K, Brenner MA, Newman ES. Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects. *Science* 1970; 169: 1.099-1.100.
3. Pittman CS, Chambers JB Jr, Read VA. The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man. *J Clin Invest* 1971; 50: 1.187-1.196.
4. Carter JN, Eastman CJ, Corcoran JM, Lazarus L. Effect of severe chronic illness on thyroid function. *Lancet* 1974; 2: 971-974.
5. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR, Reza M, Solomon DH. Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5' triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5' triiodothyronine (T_3) in systemic illnesses. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1.043-1.049.
6. Yamada T, Kaplowitz N, Chopra IJ. On the mechanism of inhibition of rat hepatic T_4 -5'-monoiodinase by propylthiouracil: evidence for competition with glutathione. *J Endocrinol Invest* 1982; 4: 379-388.
7. Spaulding SW, Chopra IJ, Sherwin RS, Lyall SS. Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T_3 and reverse T_3 in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 197-200.
8. Chopra IJ, Solomon DH, Chopra U, Young RT, Chuateco GN. Alterations in circulating thyroid hormones in hepatic cirrhosis; evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 501-511.
9. Green JRB, Snitcher EJ, Mowat NAG, Ekins PP, Rees LH, Dawson AM. Thyroid function and thyroid regulation in euthyroid men with chronic liver disease: evidence of multiple abnormalities. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 453-461.
10. Israel Y, Walfish PG, Orrego H, Blake J, Kalant H. Thyroid hormones in alcoholic liver disease. Effect of treatment with 6-n-propylthiouracil. *Gastroenterology* 1979; 76: 116-122.
11. Rubio Pérez P, Gallardo López A, Durán Escobano A, Sánchez Sánchez ML. Modificaciones de los niveles plasmáticos de T_3 y T_4 en los pacientes con cirrosis hepática. *Rev Clin Esp* 1979; 153: 269-272.
12. Schlienger JL, Jacques C, Sapin R, Stephan F. Function et régulation thyroïdienne dans la cirrhose alcoolique. *Ann Endocrinol* 1980; 41: 81-94.
13. Orrego H, Kalant H, Israel Y, et al. Effect of short-term therapy with PTU in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 105-115.
14. Rumilly F, Bigard MA, Dupuis D, Gaucher P. Les hormones thyroïdiennes dans la cirrhose éthylique avant et après sevrage alcoolique. *Sem Hop (Paris)* 1983; 59: 390-396.
15. Inada M, Sterling M. Thyroxine turnover and transport in Laennec's cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1967; 46: 1.275-1.282.
16. Kallner G. Assessment of thyroid function in chronic alcoholics. *Acta Med Scand* 1981; 209: 93-96.
17. Nomura S, Pittman CS, Chambers JB, Buck MW, Shimizu T. Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 1975; 56: 643-652.
18. Faber J, Thomsen HF, Lumholtz IB, Kirkegaard C, Siersbaek-Neilsen K, Friis T. Kinetic studies of thyroxine 3,5,3' triiodothyronine 3,3',5', triiodothyronine, 3',5'triiodothyronine, 3,3'triiodothyronine and 3' monoiodothyronine in patients with liver cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 978-984.
19. Flock EV, Bollma JJ, Grindlay JH, Stobie GH. Partial deiodination of L-thyroxine. *Endocrinology* 1961; 69: 626-637.
20. Modigliani E, Periac P, Perret G, Hugues JN, Coste T. La reponse au TRH au cours de 53 hepatopathies alcooliques chroniques. *Ann Med Interne (Paris)* 1979; 130: 297-303.
21. Geurts J, Deemester-Mirkine N, Glinoeur D, Prigogine T, Fernandez-Deville M, Corvilain J. Alterations in circulating thyroid hormones and thyroxine binding globulin in chronic alcoholism. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 113.
22. Kalk WJ, Russel D, Seftel HC, Van Der Walt LA. Pituitary and thyroid before and after portocaval anastomosis in patients with normal livers. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1.450-1.453.
23. Medeiros-Neto GA, De Kallas WG, Cavaliere H, Knobel H, Mattar E. Thyroid function and chronic hepatosplenic schistosomiasis: peripheral conversion of thyroxine to 3,5,3',triiodothyronine and pituitary-thyroid relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 403-407.
24. Vagenakis AG, Burger A, Portnar GI, et al. Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathway during complete fasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 191-194.
25. Medeiros-Neto GA, Sucupira M, Knobel H, Cintra AV. Prolactin, TSH and thyroid hormones response to TRH in adult protein caloric malnutrition. *Horm Metab Res* 1977; 9: 524-536.
26. Schimmel M, Utiger RD. Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. *Ann Intern Med* 1977; 87: 760-768.
27. Schlienger JL, Hasselman M, Imler M. Alteration de l'hormonémie thyroïdienne et de la repause a la TRH chez des cirrhotiques avec ou sans hyperamoniemie. *Ann Endocrinol (Paris)* 1978; 39: 75-76.
28. Chopra IJ, Hershman JM, Pardiidge WM, Nicloff JT. Thyroid function in non-thyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1983; 98: 946-957.
29. Chopra IJ, Solomon DH, Hepner GW, Morgenshtein AA. Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in non-thyroidal illnesses. *Ann Intern Med* 1979; 90: 905-912.
30. Wartofsky L, Burman KD. Alteration in thyroid function in patients with systemic illness: the «euthyroid sick syndrome». *Endocr Rev* 1982; 3: 164-207.