

Hashimoto-féle oxidatív stressz okai és reprodukciós jelentősége

A pajzsmirigy-normofunkció nélkülözhetetlen nyomelemei a jód-, a szelén és a vas. **Ezek hiánya** vagy túlzott bevitele hatással van az egész szervezet hormonális és immunológiai folyamataira, így a reprodukciós folyamatokra is. Ahhoz, hogy **jobban megértsük** a háttérben zajló mechanizmusokat ill. hogy megfelelő kezelési stratégiában **tudjunk gondolkodni**, -legalábbis szemléletben- le kell menni az elektronok szintjéig, azaz be kell pillantanunk a pajzsmirigy - elektronfelvétellel és -leadással járó - fizikai-kémiai reakcióinak világába.

A pajzsmirigyhormon-szintézis fontos része a szabadgyökképződés, melynek kiinduló pontja **a duális oxidáz**, amely a NADPH oxidációjából származó elektronokkal a kolloidban oldott molekuláris oxigént szuperoxid anionná és hidrogén-peroxiddá redukálja.

Az elektrofil H₂O₂ és a belőle keletkező nagyon erős pro-oxidáns hidroxil-gyök elektront von el az elemi jódtól, amely szabadgyökké alakulva – a TPO aktivitása révén – a tireoglobulin tirozincsoportjába integrálódik.

Antioxidáns védelmi rendszer

Fiziológiás körülmények között **ezek** a pro-oxidáns gyökök **nyomokban fordulnak elő** az antioxidáns-ágensekhez képest **és tulajdonképpen a** hormon-szintézisben **szekunder hírvivőként funkcionálnak**. **Nagyobb** mennyiségben viszont **citotoxikus ágensekké** válhatnak. Ezek **károsító hatásaitól védi meg a sejtet a glutation antioxidáns védelmi rendszer**.

Ennek részeként a glutation és a **szenociszteint** tartalmazó **glutation-peroxidáz (GPx)** elektron-donációval, a „**felesleges**” szabadgyököket **semleges** molekulákká redukálja.

Az antioxidáns védelmi rendszer **energiaigényes rendszer**: a glutation visszaredukálását a pentóz-foszfát körből származó NADPH oxidációjából nyert elektronnal a glutation-reduktáz végzi

Az eddigiekből is látható, hogy a **jód**, a **szelén** és - a duális-oxidázban és a TPO-ban, mint hemoproteinben levő- **vas** a **pajzsmirigyhormon-szintézist mozgató elektron-cirkulációban** - kulcs-szerepet játszik.

Hazánk **természeti adottságaiból adódóan** a lakosság megfelelő szelénellátottsága erősen korlátozott.

Egy reprezentatív tanulmány szerint M.o.-on az **átlag plazma szelén-koncentráció 56 ng/ml**, egy másik tanulmány szerint **a várandósok körében** még ennél is alacsonyabb. Mindeközben az optimális szint 125 ng/ml lenne.

Azért ez az optimális, mert a **fő szelenoproteinek (szelenoprotein P és a glutation-peroxidáz) maximális expressziója emellett a koncentráció mellett valósul meg**.

Az optimális szelén ellátottsághoz napi 83ug **szelén-bevitel** szükséges.

Szelénhiányban, a már vázolt modell alapján, az egyik fő **szenoprotein**, a glutation-peroxidáz (GPx) aktivitása és az általa közvetített **redukáló elektronok** száma csökken, melynek következtében a **jód oxidációjához fel nem használt és feleslegessé váló** reaktív gyökök felszaporodnak, aktiválják a **NF-κB-t** és a **NLRP3/inflammaszóma multi-protein komplex-et**, mely révén megnő az IL-6, TNFα és az IL-1β expressziója. Aktiválódik az innate immunrendszer, ami limfocita infiltrációhoz, a szabadgyök-koncentráció további emelkedéséhez és önmagát erősítő folyamat révén a Hashimoto-féle pajzsmirigygyulladás kialakulásához vezet.

A felszaporodott szabadgyökök **a sejten ill. a kolloidlumenben lévő** makromolekulákat is oxidálják. A DNS-t fragmentálják, a sejtmembrán kettős rétegét alkotó **foszfolipidek** telítetlen zsírsav láncai között pedig **peroxidatív láncreakciót indítanak el**, ami végül a tireocita ill. a follikulus széteséséhez vezet.

Az extracelluláris térbe kikerülő TPO és tireoglobulin ill. az oxidáció miatt immunogénné váló fehérjék auto- ill. neoantigénként **autoimmun-választ indítanak el**.

A pajzsmirigyben kialakuló **gyulladásos góc** hatással van az **egész szervezet immunstátuszára és a** várandós nők esetében az endometrium-receptivitásra és a szemi-allogén embrióval szembeni immuntoleranciára.

Immunbiológiai vizsgálatok megállapították, hogy habituális vetélőkben: a Th1 és Th2 citokin arány magasabb az antiTPO pozitívoknál, mint antiTPO negatívoknál és a fokozott Th1 immunválasz pedig **trombotikus és inflammatorikus folyamatokat képes triggerelni** az uteroplacentális szövetekben, közvetlen T-lymphocytákon keresztül és/vagy közvetve citotoxikus NK-sejtek uterusba történő migrációjával.

Egy tanulmány szerint Hashimoto-féle pajzsmirigygyulladás esetén **-még ideális pajzsmirigyhormon szubsztitúció mellett is-, majdnem háromszorosára emelkedik a vetélés kockázata.**

A legtöbb obszervációs tanulmányban a szelén-pótlás csökkentette a koraszülés, a magzati növekedés visszamaradás, a preeclampsia, a terhességi cholestasis és a terhességi cukorbetegség gyakoriságát és súlyosságát.

SERENA tanulmány kimutatta, hogy a szelén-pótlás a pajzsmirigy autoimmunitás súlyosságát csökkentheti. A terhesség során adott napi 83ug szelénpótlás hatására szignifikánsan csökkent az antiTPO és az anti-TG **antitestek titere** a terhesség végéig, illetve **az azt követő hatodik hónapig**

Egy kínai study az optimális jód-státuszt vizsgálta 7190 várandós részvételével.

A szubklinikus **hypothyreosis előfordulásának kockázata** akkor volt a legalacsonyabb, mikor a vizelet-jód koncentráció 150 és 250 ug/l közé esett. Ez alatt és e felett a gyakoriság emelkedett.

Ehhez hasonló U-alakú eloszlást mutattak az antiTPO és antiThyreoglobulin titerek is: ami azt jelenti, hogy a **szükségesnél több ill. szükségesnél kevesebb jód bevitele egyaránt** súlyosbíthatja a Hashimoto-féle autoimmunitást.

Ennek háttere, hogy **jódhiányban és túltott jódbevétel esetén a szabadgyök-koncentráció megemelkedik. Jódhiányban a kevesebb jódszubsztrát miatt a** konstitutíven termelődő szabadgyökből több válik feleslegessé és így citotoxikussá, **másrészt a -hipotireózis miatt- emelkedő TSH hatására, a TSH-érzékeny duális oxidáz** aktivitása fokozódik, így több szabadgyök termelődik, ami az **oxidatív stressz fokozódásán keresztül** -a már említett- sejt-destrukciós folyamatokat indítja be.

Jódhiányban egyébként tekintettel kell lenni a **szelén bevitel időzítésére, mert az aggraválhatja a jódhiány következményeit: a GPx aktivitása fokozódik, ennek hatására a szabadgyök koncentráció szubnormálissá csökken, ezáltal a jód gyökösítése és a hormon-szintézis is csökken és így a hypothyreosis súlyosbodhat. Ebből az is következhet, hogy ajánlatos először a jód-státust rendezni és csak ezután megkezdeni a szelén-pótlást.**

A túlzott jód-bevitel elérhet egy olyan szintet, melynek hatására **a pajzsmirigyhormon-szintézis átmenetileg gátlódik**, ezt Wolff-Chaikoff effektusnak nevezzük. **A szükségesnél több jód** oly mértékben fokozza a **duális-oxidáz aktivitását, hogy** a kolloidban felhalmozódó szabadgyökök **blokkolják a kulcsenzimek aktivitását.** Az egészséges pajzsmirigy néhány nap után **adaptálódik** és megszökik e hatás elől: **ugyanis csökken a jódfelvétel** (a NIS telítődik és downregulálódik), csökken a szabadgyök-koncentráció és **a GPx újra aktiválódik amely tovább csökkenti** az oxidatív stresszt és a hormon-szintézis újraindul.

Hashimoto pajzsmirigy gyulladásban viszont az adaptációs képesség vesz el: a már eredetileg is emelkedett oxidatív stresszre rakódva, a túlzott jódbevétel hosszabbtávú TPO-gátlást és hosszabbtávú **hypothyreosist eredményezhet.**

Egy tanulmány szerint viszont, az **E-vitamin, mint nutritív antioxidáns enyhítheti a jód-indukálta cytotoxicitást.**

ez az ábra azt mutatja, hogyan változott a **celluláris gyulladásos immunválasz**, normál jód-ellátottságnál, jód-hiányban, túlzott jód bevétel mellett ill. azt kiegészítve **E-vitamin hozzáadása mellett.**

Jód-hiányos állapotban **gyulladásos immunválasz erősödik:**

Ez a TPO **kataláz-szerű aktivitásának köszönhető:** a szabadgyököket a hiányzó **jódszubsztrát helyett egyéb, a sejt számára fontos makromolekulákkal** katabolizálja, ami citotoxikus hatású.

Túlzott jódbevétel a gyulladást inkább **exacerbálja**, ami a nagyobb mennyiségű **jód duális oxidázra kifejtett stimuláló hatásával** magyarázható.

Az utolsó 3 oszlop azt mutatja, hogy az **antioxidáns E- vitamin** -bár a dózis emelkedése mellett csökkenő hatékonysággal - de mérsékelte **a túlzott jódbevétel** gyulladást fokozó hatását.

A szervezet Se-, J- és Fe-státusza hatással van a pajzsmirigy redoxi-metabolizmusára

A pajzsmirigy szabadgyök-koncentrációja befolyásolja szervezet inflammációs állapotát és a reprodukciós teljesítményt

Együttes szelén- és jódiány esetén:

ajánlatos először a jód-státuszt, majd a szelén-státuszt rendezni, mert a szelén egyedüli adása súlyosbíthatja a jód-hiány miatti hipotireózist

Jódiányban megfontolandó jódpótlással párhuzamosan antioxidáns E-vitamint adni, a jód citotoxicitásának csökkentése céljából

A Hashimoto-féle pajzsmirigygyulladás -jódiányos régióban- várandósságban sem jelenti feltétlenül az individuális jódpótlás tilalmát, tekintettel a jódiány oxidatív stresszt fokozó hatására illetve a magzat fejlődésneurológiai kockázataira