

Hashimoto-féle oxidatív stressz okai és reprodukciós jelentősége

Béres László

Maternity Szülészeti és Nőgyógyászati Magánklinika

MRIT Egyesületi Találkozó

MRA Székház, 2023.02.27.

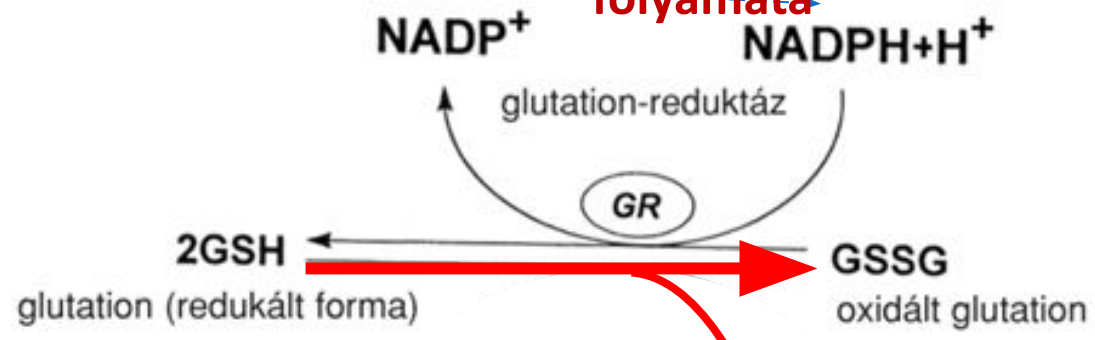


Pentóz-foszfát-kör

Szabadgyökképződés folyamata

THYREOCYTA

THYREOCYTA



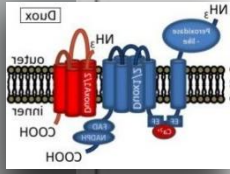
glutation-peroxidáz
Se-cystein

KOLLOIDLUMEN

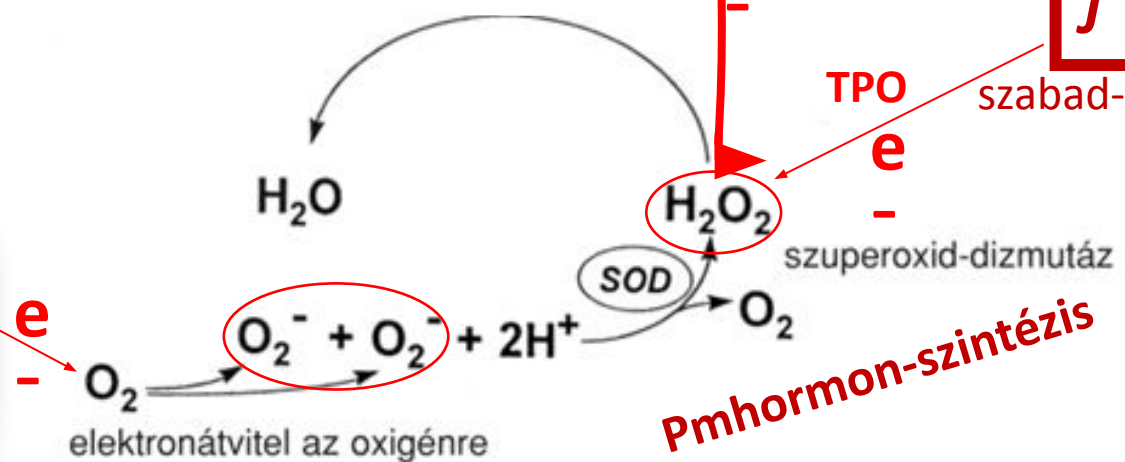
KOLLOID

NADPH+H⁺

NADPH oxidáz (Duális Oxidáz)



NADP⁺



Pmhormon-szintézis

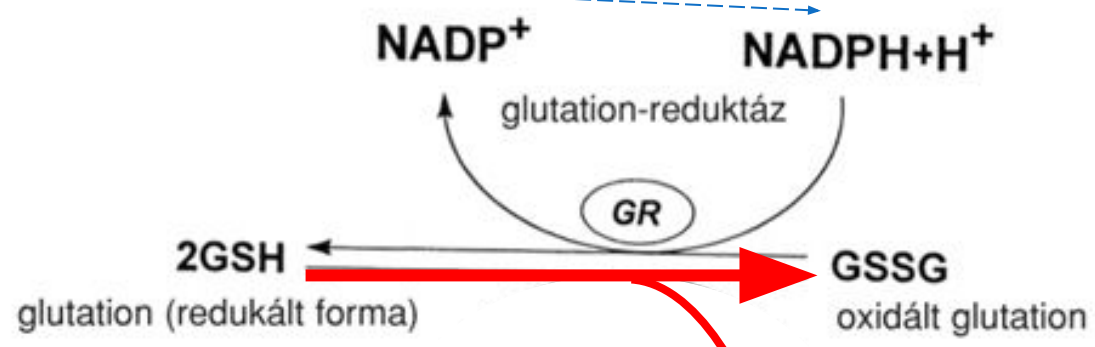
J·
szabad-gyök

Antioxidáns védelmi rendszer

Pentóz-foszfát-
kör

THYREOCYTA

THY-
REO-
CYTA



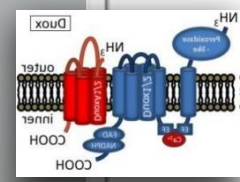
glutation-peroxidáz
Se-cystein

KOLLOIDLUMEN

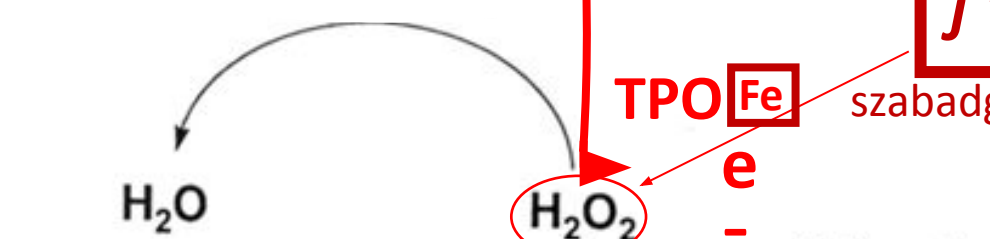
KOLLOID

NADPH+H⁺

NADPH oxidáz
DUÁLIS OXIDÁZ **Fe**



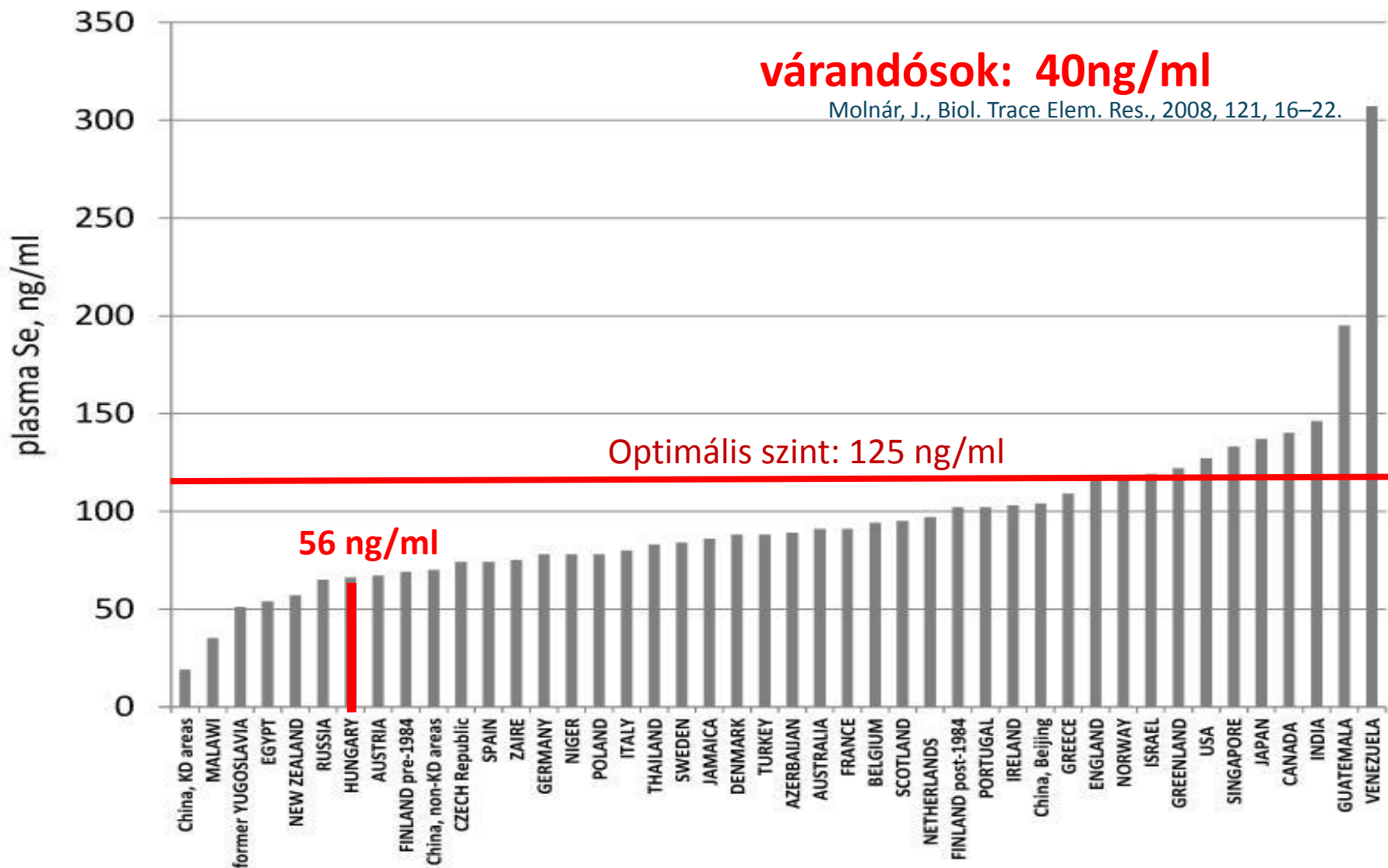
NADP⁺



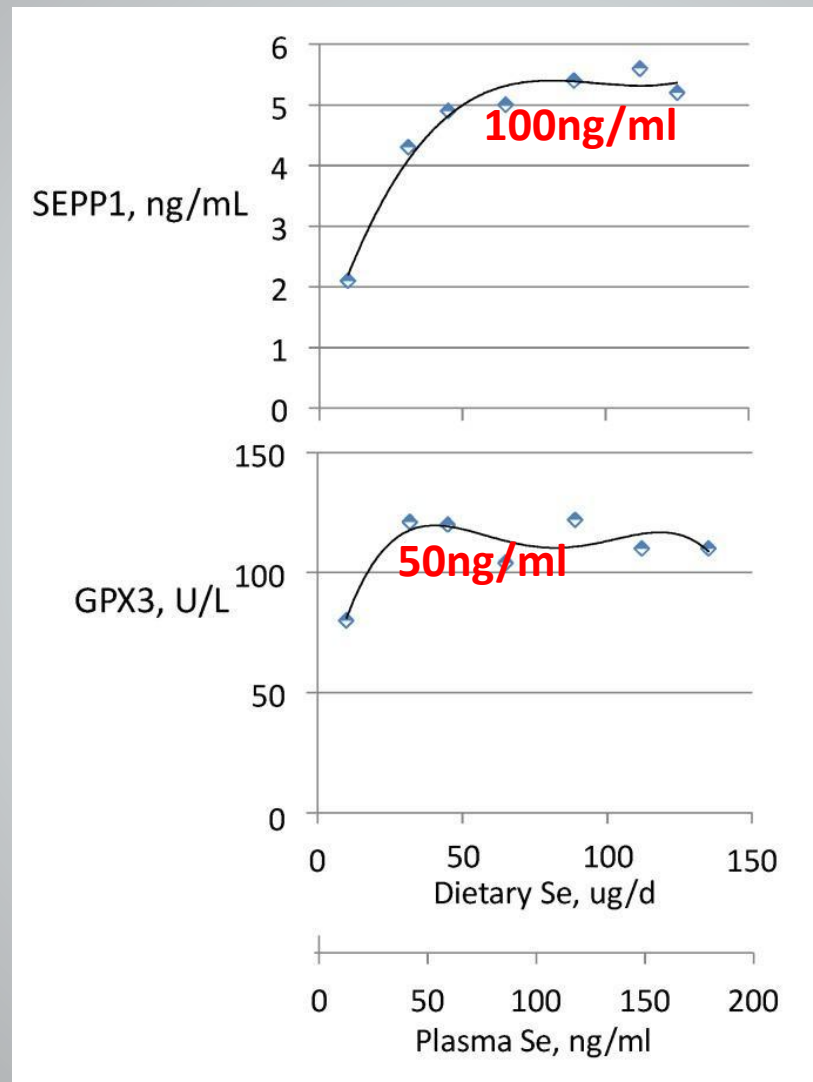
J'
szabadgyök
TPO **Fe**

cytotoxikus ágensek
szuperoxid-dizmutáz
„szekunder messzengerek”
elektronátvitel az oxigénre
elektron cirkuláció

Szelén-státusz M.o.-on



Szelenoproteinek maximális expressziója

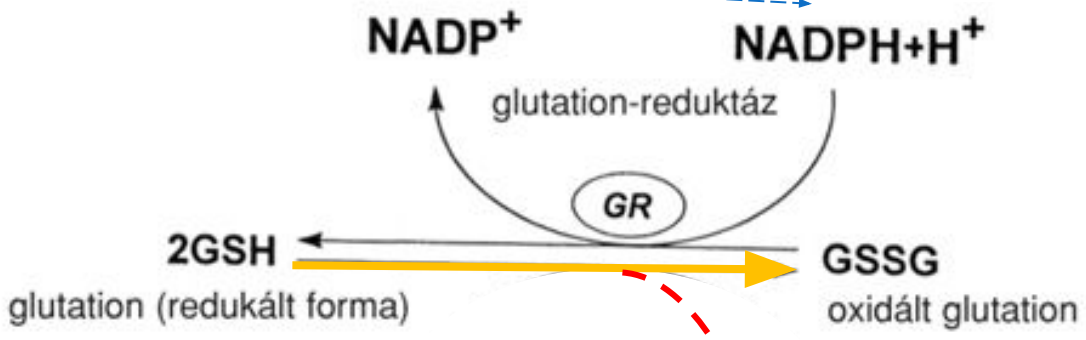


**optimális:
83ug/nap
szelén-bevitel**

Hill, K.E.; Xia, Y.; Akesson, B.; Boeglin, M.E.; Burk, R. Selenoprotein P concentration in plasma as an index of selenium status in selenium-deficient and selenium-supplemented Chinese subjects. J. Nutr. 1996, 126, 138–145.

Pentóz-foszfát-kör

Szelén-hiány



glutation-peroxidáz

Se-cystein

THYREOCYTA
szétesése

KOLLOIDLUMEN

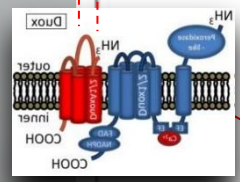
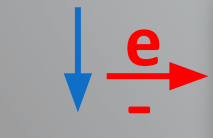
thyreoglobulin

NF-
KB

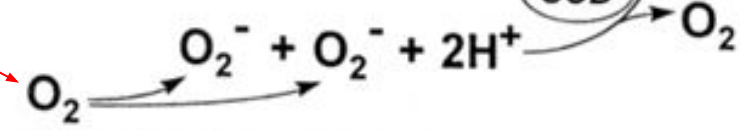
TPO

J'

NADPH+H⁺



e⁻



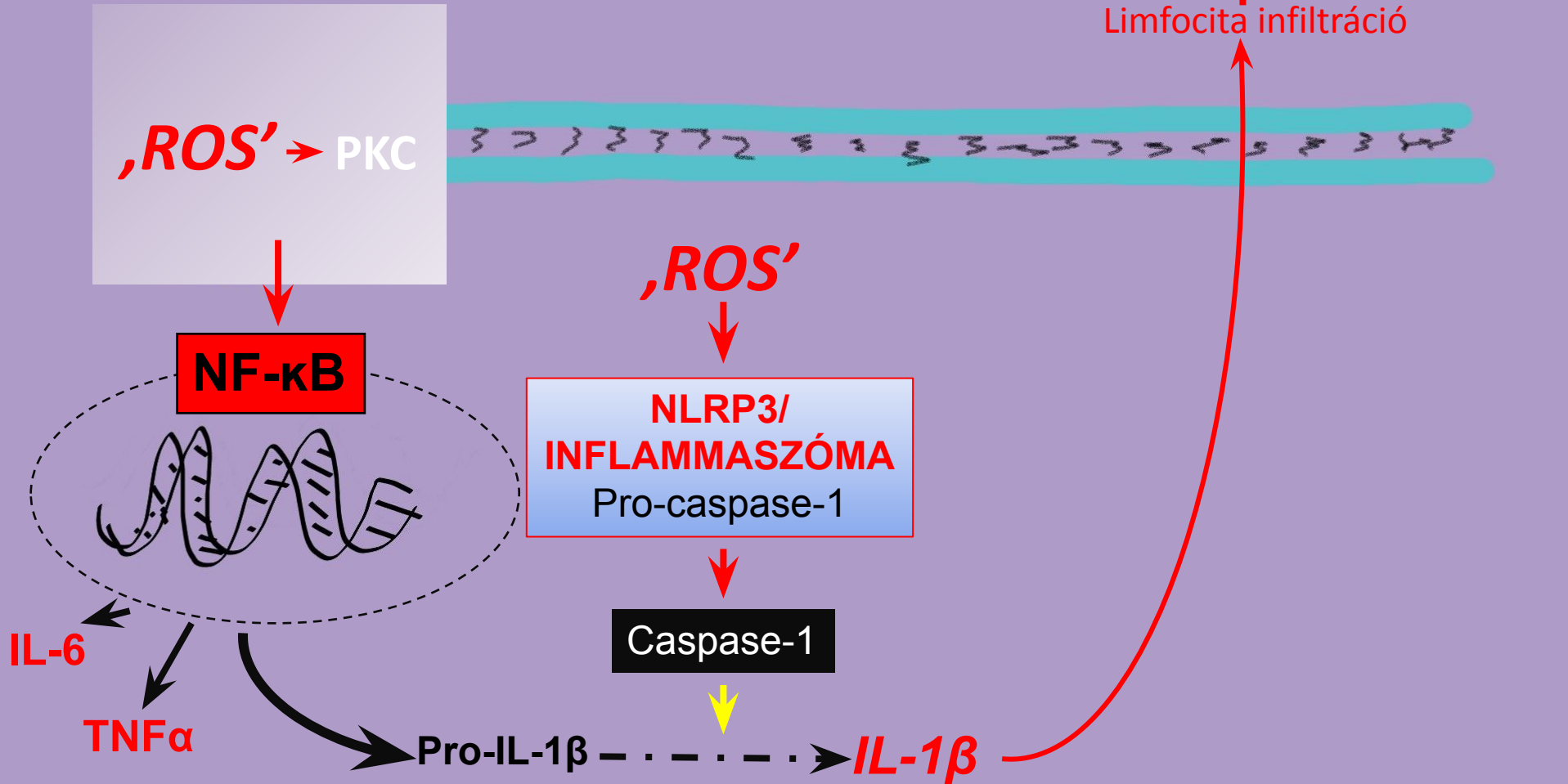
H₂O₂

SOD

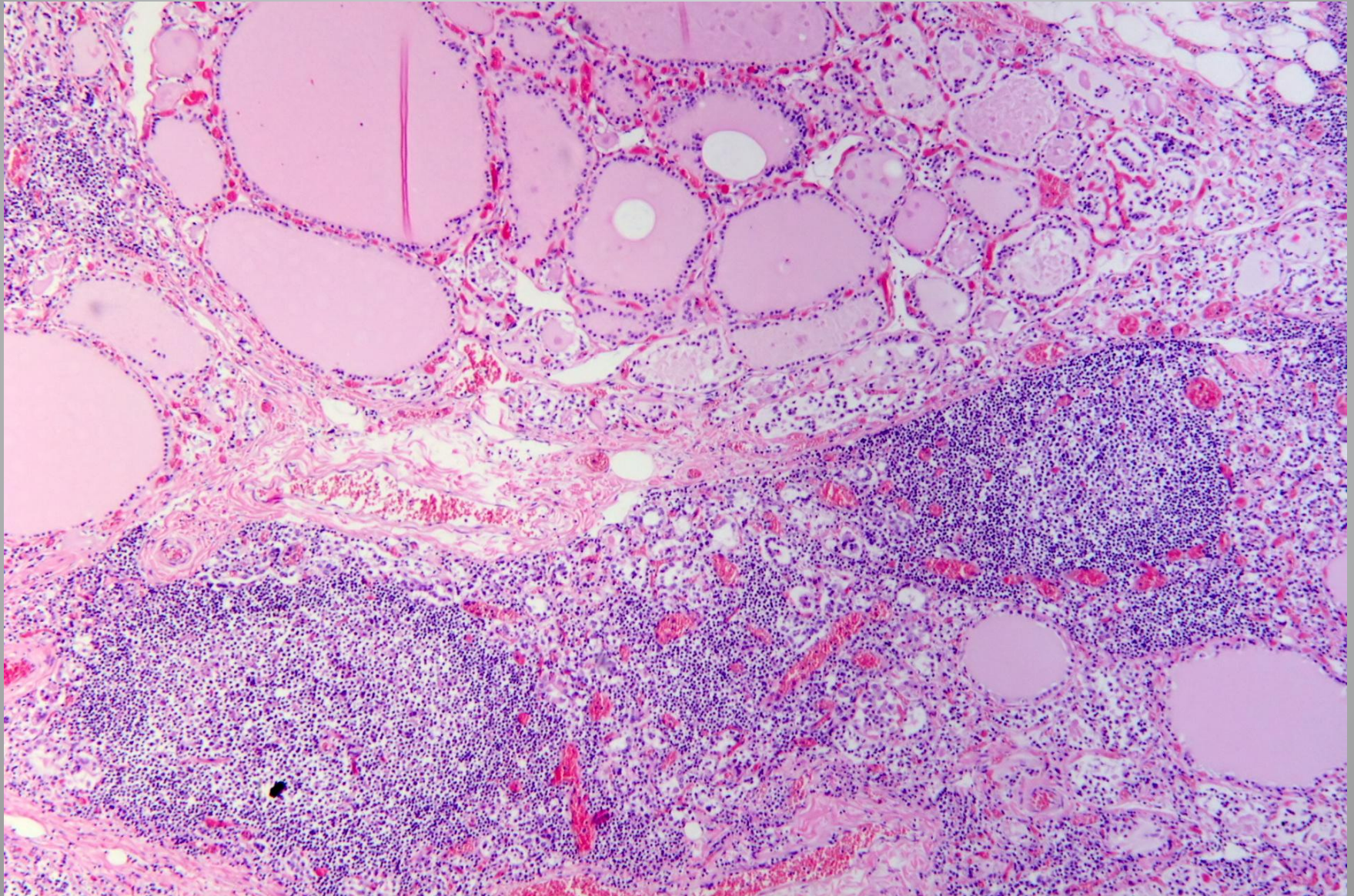
szuperoxid-dizmutáz

Oxidatív stressz aktiválja innate immunrendszert

Hashimoto-féle pajzsmirigygyulladás ← Szabadgyök-koncentráció ↑↑

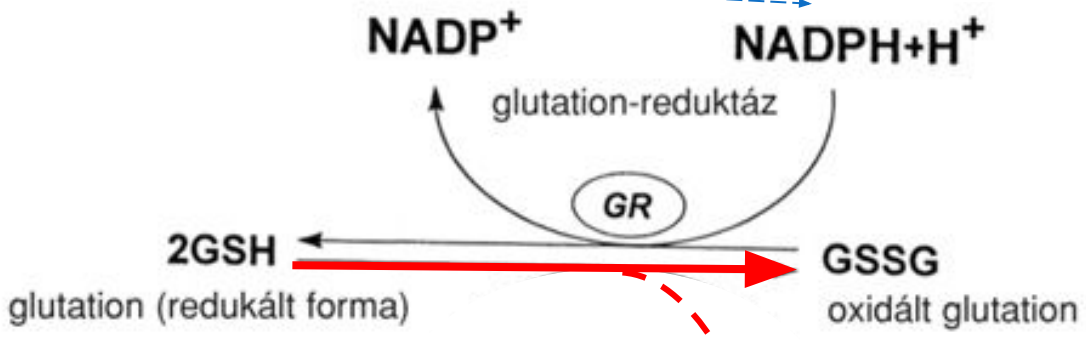


Hashimoto-féle limfocita-infiltráció



Pentóz-foszfát-kör

Szelén-hiány



glutation-peroxidáz
Se-cystein

EC

autoimmun-válasz

THYREOCYTA szétesése

KOLLOIDLUMEN

oxidált fehérjék thyreoglobulin

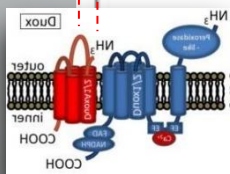
sejtmembrán

foszfolipidek telítetlen zsírsavláncai

TPO

J'

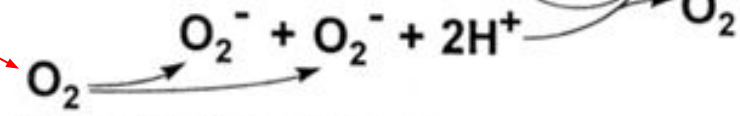
NADPH+H⁺



NADPH oxidáz
DUOX

NADP⁺

e^-



H_2O_2

szuperoxid-dizmutáz

„gyulladásos góc”

Low-grade gyulladás változása és az endometrium receptivitása

Habituális vetélőkben: a Th1 és Th2 cytokin arány magasabb volt antiTPO pozitívoknál, mint antiTPO negatívoknál.

Kim NY, Cho HJ, Kim HY, et al. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures. *Am J Reprod Immunol* 2011; **65**: 78–87.

Fokozott Th1 immunválasz (*interferon- γ , IL-2 és TNF- α szekréciója*) trombotikus és inflammatorikus folyamatokat triggerel az endometriumban és az utero-placentális szövetekben (*közvetlen T-lymphocytákon keresztül és/vagy közvetve citotoxikus NK-sejtek uterusba történő migrációjával*)

Konova E. The role of NK cells in the autoimmune thyroid disease-associated pregnancy loss. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; **39**: 176–84.

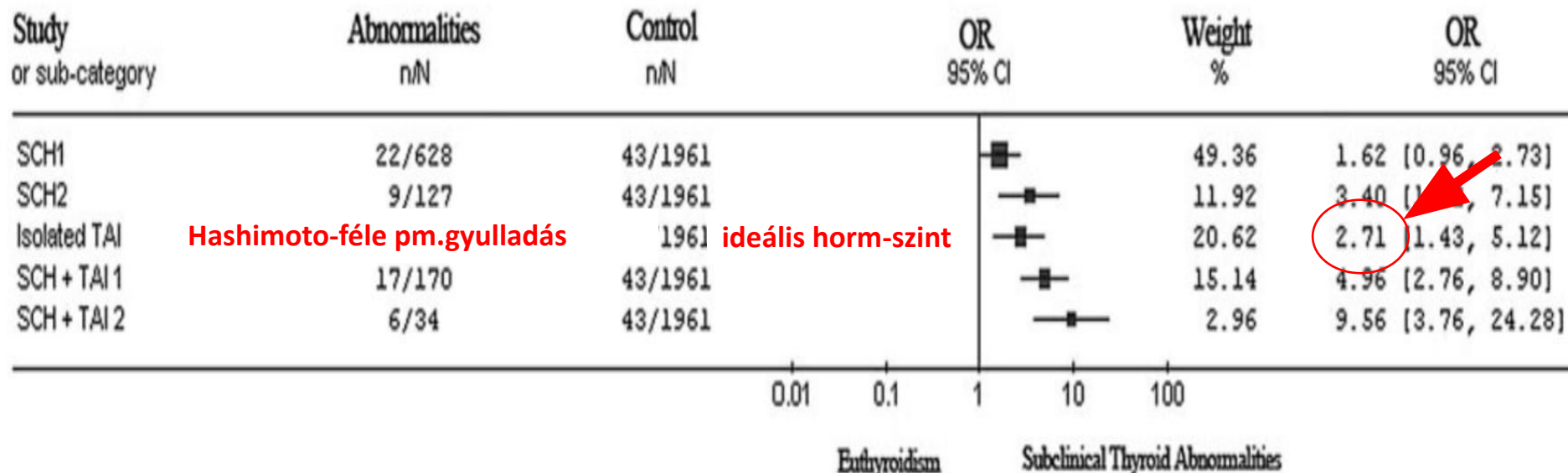
Hashimoto-féle pm.gyulladás és vetélés-rizikó

THYROID
Volume 24, Number 11, 2014
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2014.0029

PREGNANCY AND FETAL DEVELOPMENT

Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study

Haixia Liu,^{1,2} Zhongyan Shan,¹ Chenyan Li,¹ Jinyuan Mao,¹ Xiaochen Xie,¹ Weiwei Wang,¹ Chenling Fan,¹ Hong Wang,¹ Hongmei Zhang,¹ Cheng Han,¹ Xinyi Wang,¹ Xin Liu,¹ Yuxin Fan,¹ Suqing Bao,¹ and Weiping Teng¹



Szelén-pótlás és a reprodukzív teljesítmény

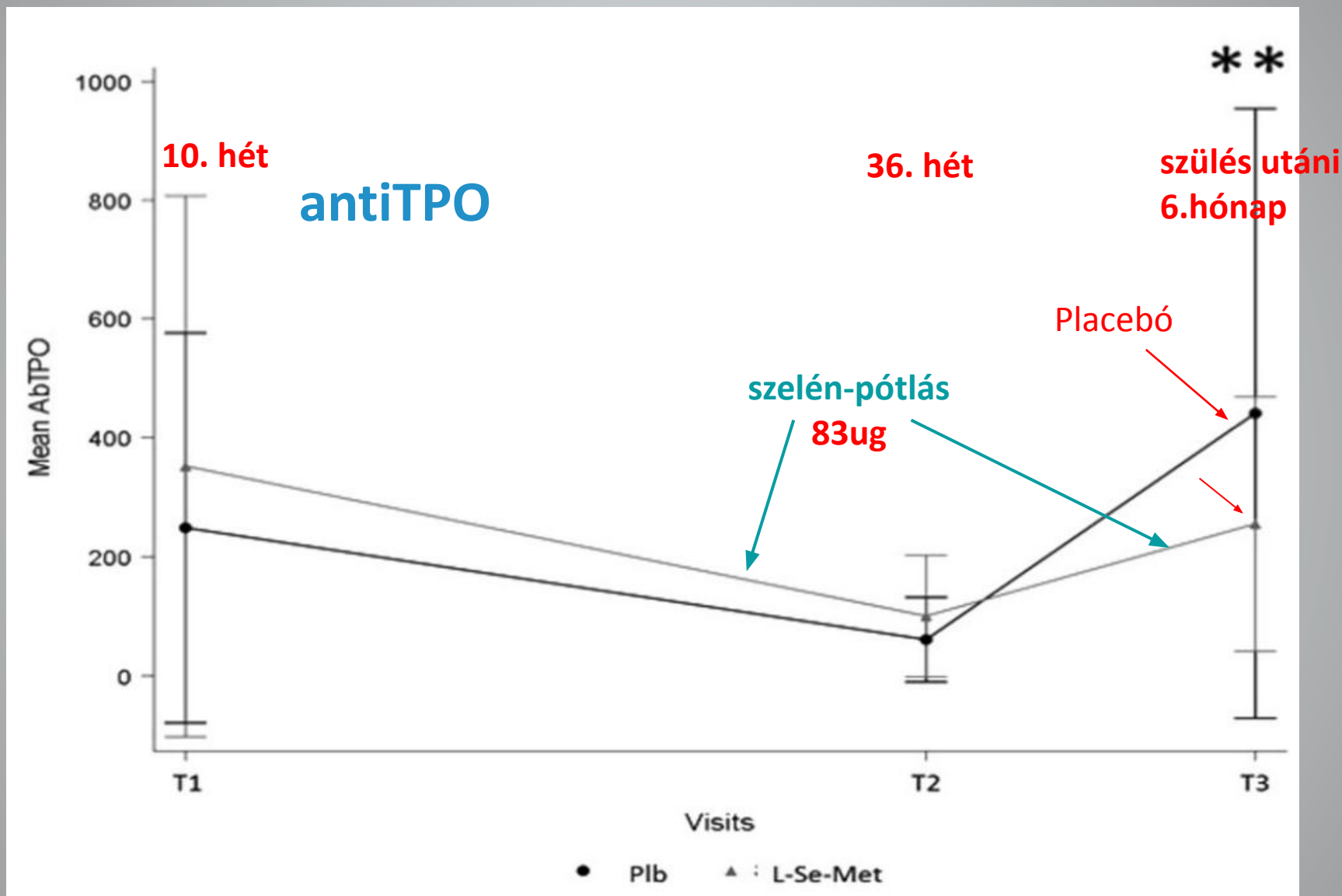
- Csökkent a következő komplikációk gyakorisága és súlyossága:

- koraszülés
- magzati növekedés-visszamaradás (SGA)
- terhességi cholestasis (hepatocyták oxidatív károsodása)
- terhességi cukorbetegség (glycosilatio, glukóz-autooxidáció)
- preeclampsia (oxidatív stressz)

.Barrington JW, Lindsay P, James D, Smith S, Roberts A. Selenium deficiency and miscarriage: a possible link? Br J Obstet Gynaecol 1996;103:130-2

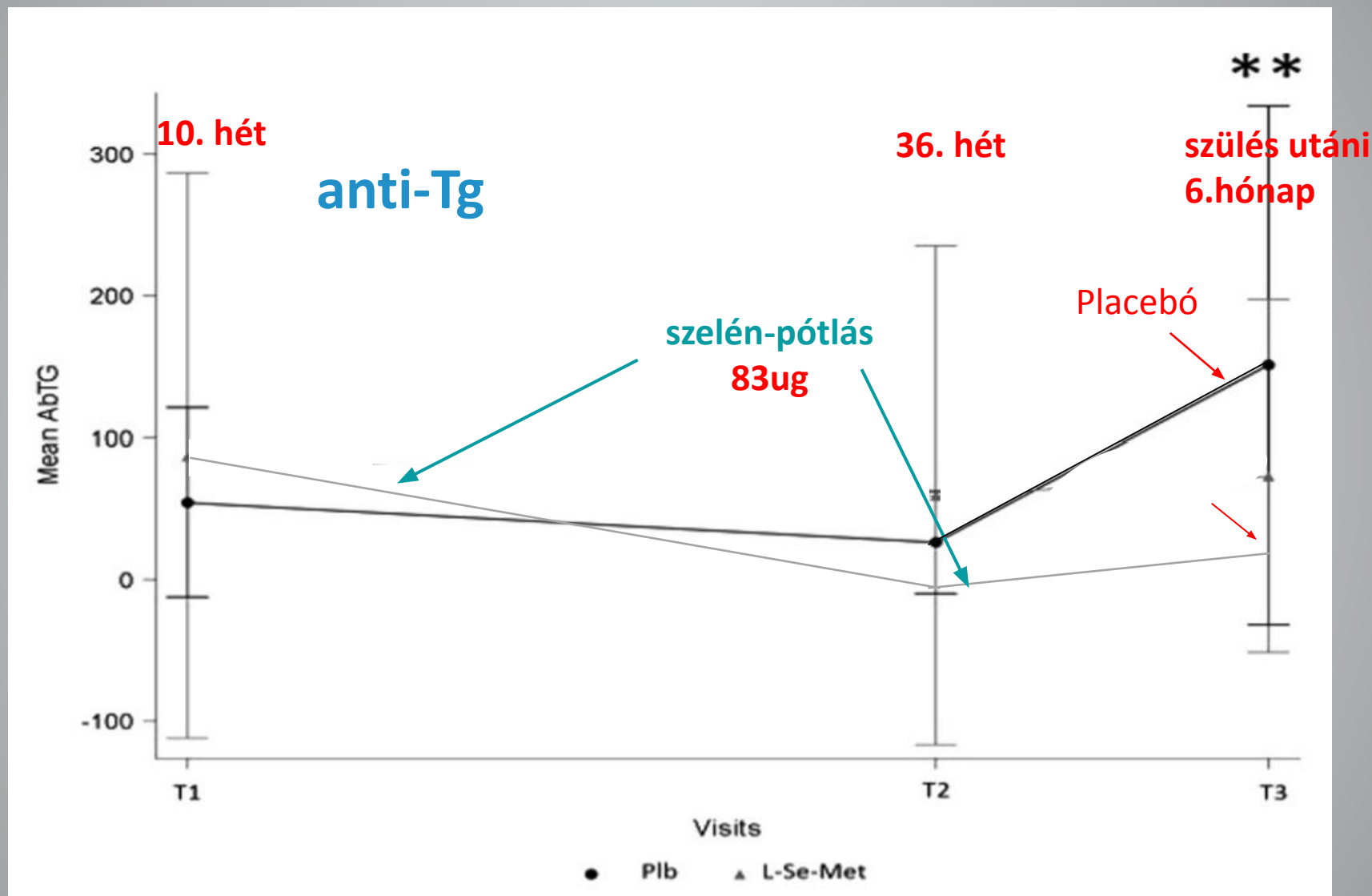
Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;147: 217-23.

autoimmunitást



Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the “SERENA RCT” a randomized, double-blind, placebo-controlled trial G. Mantovani¹ • A. M. Isidori² • C. Moretti³ • C. Di Dato Endocrine (2019) 66:542–550

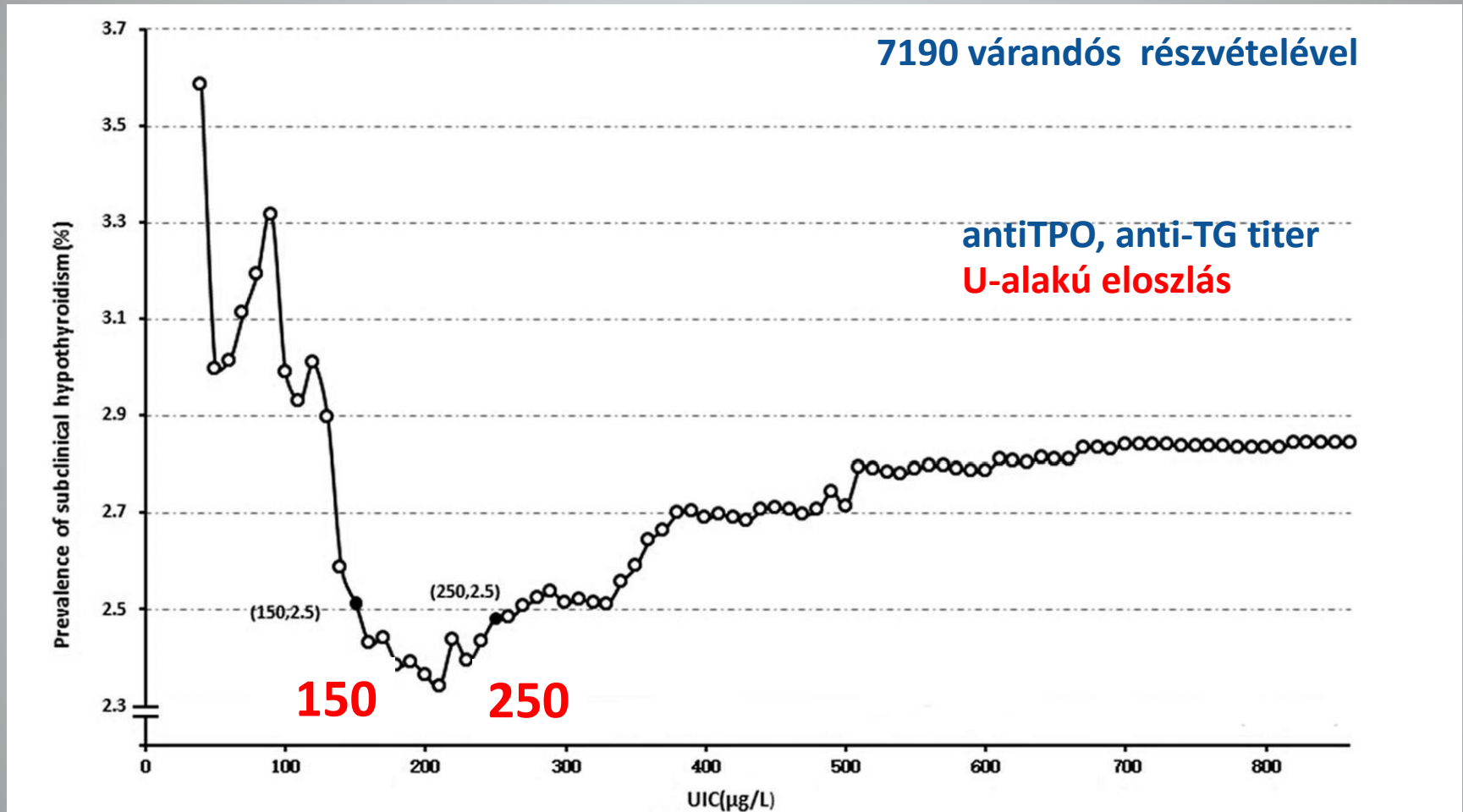
autoimmunitást



Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the “SERENA RCT” a randomized, double-blind, placebo-controlled trial G. Mantovani¹ • A. M. Isidori² • C. Moretti³ • C. Di Dato Endocrine (2019) 66:542–550

Optimális jód-státusz:

UIC: **150-250** $\mu\text{g}/\text{l}$ között



Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Li C, Xu B, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang X, Fan C, Shan Z, Teng W: Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7,190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 1630–1638.

Pentóz-foszfát-kör

Jód-hiány

TSH ▲



glutation-peroxidáz
 Se-cystein

EC

THYREOCYTA szétesése

KOLLOIDLUMEN

thyreoglobulin

e⁻

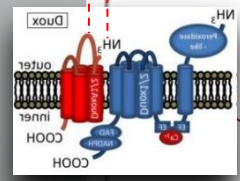
membrán

foszfolipidek
 telítetlen zsírsavláncai

TPO

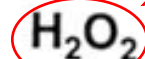
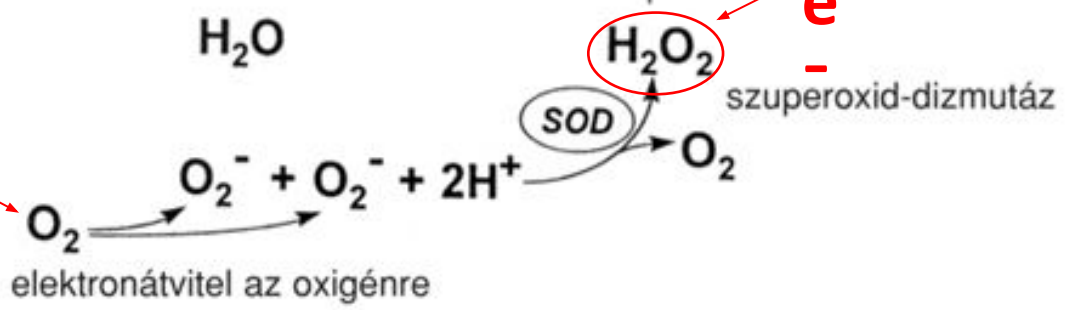
J ▼

NADPH+H⁺



NADPH oxidáz
 DUÁLIS OXIDÁZ ▲

NADP⁺

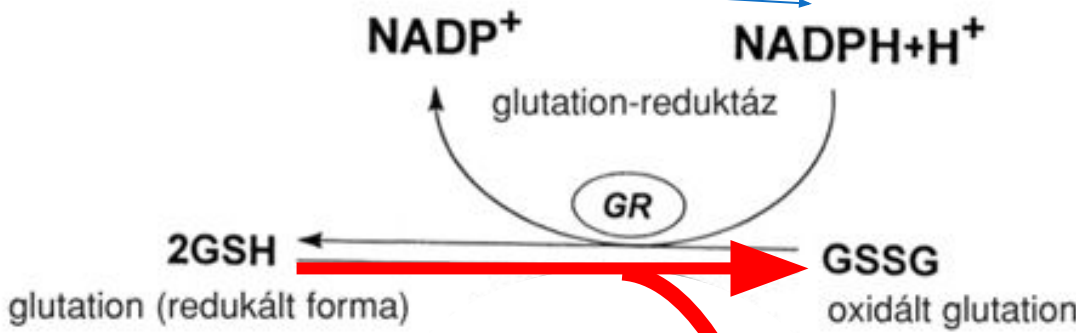


e⁻



Pentóz-foszfát-kör

Jódhiány + Se-bevitel



THYREOCYTA

KOLLOID

KOLLOID

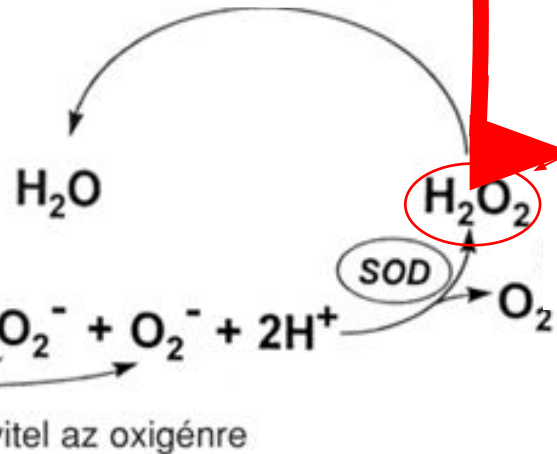
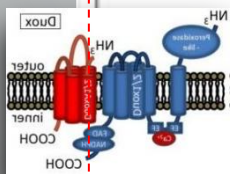
glutation-peroxidáz

aggraválja a jód-hiány következményeit: hipotireózis súlyosbodik

e⁻

NADPH+H⁺

NADPH oxidáz
DUOX



TPO

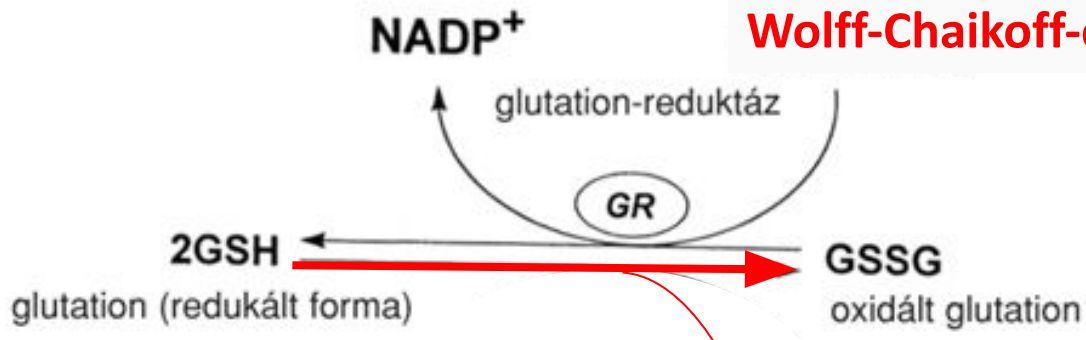
szubnormális

1. jód-státusz rendezése
2. szelén-pótlás

NADP⁺

Pentóz-foszfát-kör

Túlzott jódbevitel Wolff-Chaikoff-effektus



THYREOCYTA
szétesése

KOLLOIDLUMEN

e⁻

membrán

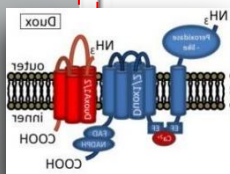
foszfolipidek
telítetlen zsírsavláncai

e⁻

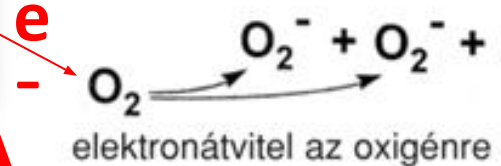
Jód ↑

TPO ↓

NADPH+H⁺



NADP⁺ NADPH oxidáz
DUÁLIS OXIDÁZ

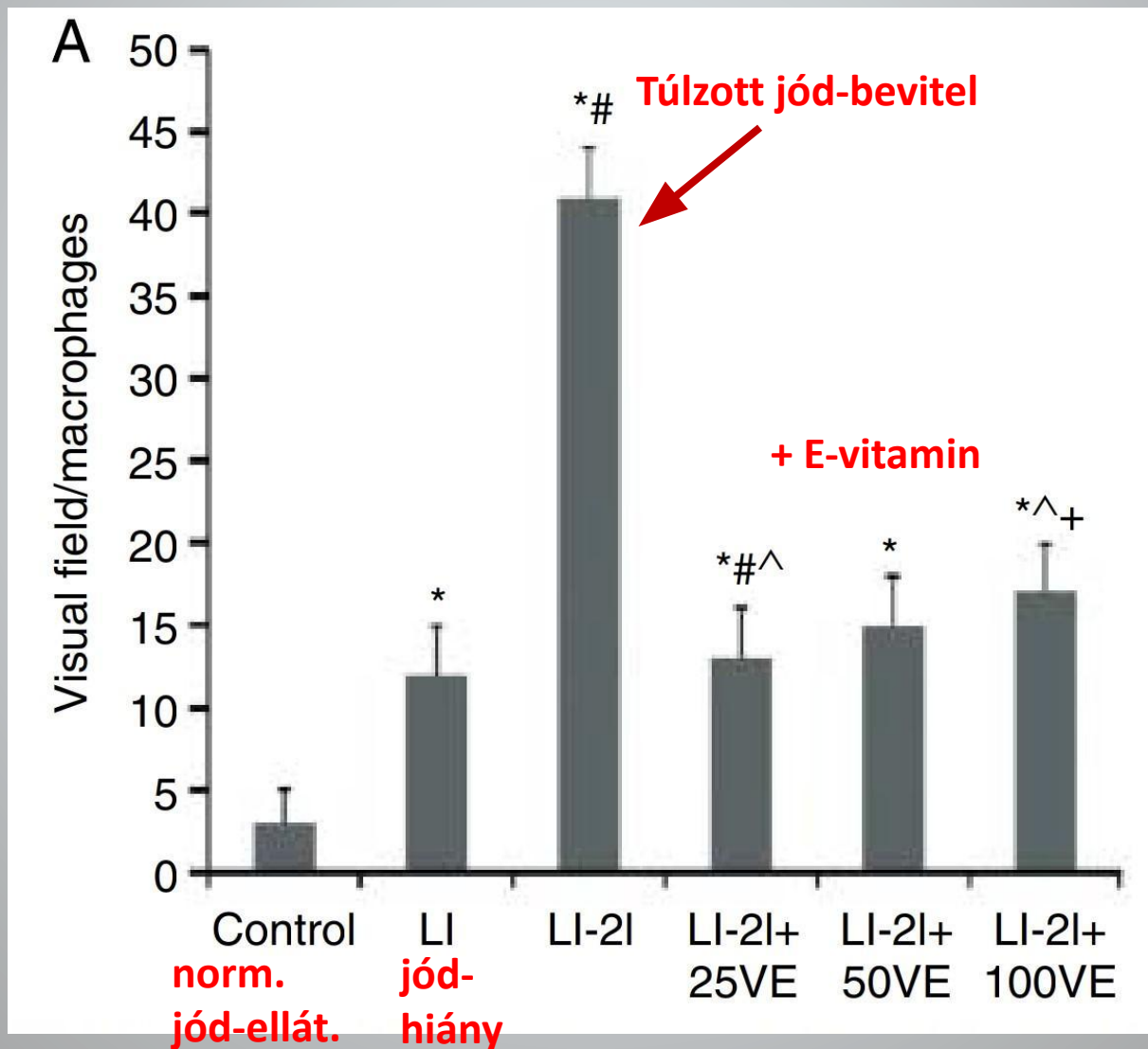


pmhormon szintézis
átmenetileg gátlódik
Hashimoto-ban adaptáció
hosszabbtávú hipotireózis

E-vitamin enyhíti

a jód-indukálta cytotoxicitást

Celluláris
gyulladásos
immunválasz



Következtetések a klinikum számára

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 jódhiány esetén:

először a jód-státuszt, majd a szelén-státusz rendezni

szelén egyedüli adása súlyosbíthatja a jód-hiány miatti hipotireózist

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

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



Köszönöm megtisztelő figyelmüket !

