

Klinika Ogólna Chorób Wewnętrznych. Instytut Chorób Wewnętrznych.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Hanzlik

Jolanta MIECZKOWSKA, Janusz HANZLIK

Aminy katecholowe w patogenezie nadczynności tarczycy

Катехоламины в патогенезе гипертиреоза

Catecholamines in Pathogenesis of Hyperthyreosis

Zbieżność objawów nadczynności tarczycy i budzenia adrenergicznego od dawna zwraca uwagę wielu klinicystów i skłania do podejmowania szeregu badań, mających na celu wyjaśnienie wpływu amin katecholowych na gruczoł tarczowy i obraz kliniczny nadczynności tarczycy. Objawy pobudzenia adrenergicznego, obserwowane w nadczynności tarczycy, to: zwiększona wrażliwość nerwowa, niepokój ruchowy, drżenie mięśniowe, przyspieszona czynność serca, zwiększona amplituda ciśnienia tętniczego krwi (4).

Pobudliwość nerwową, niepokój, pobudzenie ruchowe, drżenie mięśniowe i zwiększoną wrażliwość tłumaczymy zaburzeniami w obrębie centralnego układu nerwowego. Z ostatnio publikowanych badań można sądzić, że objawy ze strony centralnego układu nerwowego zależą od zwiększonej wrażliwości czy też ilości receptorów β -adrenergicznych przy prawidłowym lub przyspieszonym metabolizowaniu katecholamin w tkance mózgowej (10).

Mechanizm powstawania zmian w układzie krążenia w przebiegu nadczynności tarczycy jest złożony. Nie wyjaśniono dotąd ostatecznie przyczyny podwyższonej aktywności adrenergicznej objawiającej się w postaci zmian w układzie krążenia. Większość prac odnosi te zmiany do zwiększonej wrażliwości receptorów tkankowych na katecholaminy (11). Wydaje się jednak, że odpowiedź serca na katecholaminy jest prawidłowa, istotną rolę odgrywa natomiast interakcja hormonów tarczycy i katecholamin w działaniu na serce (2). Klinicznym odzwierciedleniem wpływu nadmiaru hormonów tarczycy na układ krążenia są takie objawy, jak: przyspieszona czynność serca, zaburzenia jego rytmu (napadowe migotanie przedsionków, napadowe częstoskurcze, pobudzenia dodatkowe) i wzrost ciśnienia skurczowego przy niskim rozkurczowym (3, 4). Obraz ten jest zbliżony zatem do objawów klinicznych występujących przy pobudzeniu receptorów β -adrenergicznych.

Obserwowane u chorych z nadczynnością tarczycy omawiane wyżej objawy pobudzenia adrenergicznego, jak się wydaje, są efektem przewagi ilościowej lub czynnościowej receptorów β nad receptorami α (14).

W dostępnym piśmiennictwie, dotyczącym oceny aktywności układu adrenergicznego w nadczynności tarczycy, przedstawiane są niejednorodne wyniki badań wykonanych w różnych warunkach doświadczenia. W oparciu o większość z nich można by sądzić o zwiększonym wydzielaniu adrenaliny z nadnerczy oraz zwiększonym jej wydalaniu z moczem. Mogłoby to zatem wskazywać na pobudzenie układu współczulno-nadnerczowego w nadczynności tarczycy. Niektórzy badacze jednak zwiększone wydalanie adrenaliny z moczem lub zmniejszenie wydalania metabolitów amin z moczem wyjaśniają zmniejszeniem aktywności enzymów unieczynniających katecholaminy w wątrobie w warunkach nadmiaru hormonów tarczycy. Nie brak także doniesień o zwiększonej aktywności tych enzymów w wątrobie przy nadczynności tarczycy (2, 4, 12).

Inni autorzy, np. *Coulombe*, na podstawie prawidłowych poziomów we krwi i prawidłowego wydalania z moczem adrenaliny i noradrenaliny sądzą, że objawy nadczynności tarczycy, zbliżone do hipersympatykotonii, zależą od synergistycznego działania hormonów tarczycy i katecholamin na narządy i tkanki. Według tych autorów, aktywność układu współczulno-nadnerczowego w nadczynności tarczycy jest nie zmieniona (2).

Niektóre publikacje donoszą o zmniejszonym poziomie we krwi i zmniejszonym wydalaniu z moczem adrenaliny i noradrenaliny w nadczynności tarczycy (13).

Z przytoczonych danych wynika, że rola układu adrenergicznego w nadczynności tarczycy jest niewątpliwa i wielokierunkowa. Natomiast rozbieżne wyniki badań, a także ich interpretacja, częściowo wynikać mogą z różnych warunków i modeli doświadczalnych przyjmowanych przez ich autorów. Znaczna część tych badań została wykonana na zwierzętach ze sztucznie wywołaną tyreotoksykozą, co zmusza do ostrożności, nie pozwalając na pełne ich odniesienie do ludzi. Autorzy przeprowadzający badania wśród pacjentów z nadczynnością tarczycy nie uwzględniali faktu, że może być ona wywołana przez szereg różnych przyczyn.

Pewne różnice w wydalaniu katecholamin i kwasu wanilinoamigdalowego obserwowano u chorych z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Grave-Basedowa i wola guzkowego nadczynnego, porównując to wydalanie z grupą kontrolną (7). U pacjentów z chorobą Graves-Basedowa stwierdzono istotnie statystycznie wyższe wydalanie z moczem adrenaliny i kwasu wanilinomigdalowego w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnych różnic u chorych z wolem guzkowym nadczynnym nie stwierdzono. Mogłoby to wskazywać na pobudzenie układu współczulno-nadnerczowego u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa i odmienny udział amin katecholowych w patogenezie obu chorób.

Volpe (15), wypowiadając się na temat udziału amin katecholowych

w patogenezie nadczynności tarczycy, uważa, że stres może być czynnikiem wyzwalającym jej objawy — poprzez wpływ kortyzolu na funkcję limfocytów T u pacjentów z chorobą Graves-Basedowa, ale tylko u osób predysponowanych do tej choroby.

Omawiając rolę układu adrenergicznego w nadczynności tarczycy, jego wpływ na kształtowanie obrazu klinicznego choroby, nie można chyba pominąć faktu stosowania, i to z dobrymi efektami, leków wybiórczo blokujących układ adrenergiczny. Uzasadnieniem bowiem stosowania tej grupy leków w nadczynności tarczycy jest istnienie objawów pobudzenia adrenergicznego. W warunkach klinicznych najskuteczniejszym z preparatów wspomnianej grupy okazał się Propranolol (8). Korzystne efekty kliniczne przy stosowaniu innych niż Propranolol β -blokerów pozwalają przypuszczać, że poprawa kliniczna w niewielkim tylko stopniu jest zależna od zmniejszenia stężenia trójjodotyroniny w surowicy krwi, opisywanego przez wielu autorów, a w głównej mierze zależy od właściwości Propranololu, który blokuje receptory β -adrenergiczne, wykazujące w nadczynności tarczycy przewagę czynnościową czy ilościową (9, 14).

Propranolol nie wpływa natomiast na wydzielanie hormonów tarczycy, zależne od amin biogennych, bowiem aminy katecholowe mogą pobudzać gruczoł tarczowy do wydzielania hormonów tarczycy bezpośrednio drogą receptorów adrenergicznych, *in vivo* prawdopodobnie tylko za pośrednictwem receptorów α . Mediatorem tej reakcji jest noradrenalina, wydzielana z zakończeń nerwów współczulnych znajdujących się w tarczycy i mających kontakt z komórkami pęcherzykowymi (6).

Pośredni wpływ katecholamin na wydzielanie hormonów tarczycy, wyrażający się hamowaniem TSH, ma miejsce także poprzez receptor α -adrenergiczny (5, 6). Zatem mechanizm działania Propranololu, łagodzącego znaczną część objawów nadczynności tarczycy i powodującego poprawę kliniczną u większości chorych, zależy od blokady receptorów β -adrenergicznych w tkankach i narządach obwodowych, a nie jest związany z wydzielaniem hormonów tarczycy.

Z przeprowadzonych rozważań wynika, że istnieje potrzeba podejmowania dalszych prac badawczych, mających na celu ocenę stanu układu adrenergicznego w nadczynności tarczycy, zależnie od wywołujących ją przyczyn.

PIŚMIENNICTWO

1. Bielecka J.: Układ adrenergiczny a hormony tarczycy. Pol. Tyg. Lek. 7, 269, 1966.
2. Coulombe P. i wsp.: Plasma Catecholamine Concentration in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. Metabolism 25, 973, 1976.

3. Golber L. M., Kandrор W. J.: O roli adrieniergicznych mechanizmow w patogeniciezie tirieotoksziczeskogo sierdca. Tier. Arkh. 49/5, 59, 1977.
4. Januszewicz W. i wsp.: Katecholaminy — rola w chorobach układu krążenia. PZWL, Warszawa 1972.
5. Maayan L. M. i wsp.: Catecholamine Inhibior of Thyrotropininduces Secretion of Thyroxine: Mediation by an Ocadrenergic Receptor. Metabolism 26, 473, 1977.
6. Melander A. i wsp.: Influence of the Sympathetic Nervous System on Thyroid Activity in Man [w:] Thyroid Research by J. Robbins, L. E. Brawer-man, Amsterdam 1976.
7. Mieczkowska J.: Wpływ leczenia Propranololem na wydalenie amin katecholowych u chorych z nadczynnością tarczycy (praca doktorska). Biblioteka Akademii Medycznej, Lublin 1981.
8. Murchison L. E. i wsp.: Comparision of Propranolol and Metoprolol in the Menagement of Hyperthyroidism. Br. J. Pharmacol. 3, 273, 1976.
9. Nauman J. i wsp.: Influence of Propranolol on Levels of Thyroxine and Trijodothyronine in Hyperthyreotic Patients. Mat. Med. Pol. 6, 178, 1974.
10. Prange A. J. Jr. i wsp.: Catecholamines: Diminished Rate of Synthesis in Rat Brain and Heart after Thyroxine Pretreatment. Life Sci. 9, 901, 1970.
11. Rom-Bogusławska E. S., Lewczenko T. P.: K woprosu o czuwstwi-tielnosti tirieotoksziczeskogo sierdca k adrieniergiczskim wlijanijam. Probl. Endokrin. 3, 35, 1977.
12. Stelmasiak T. i wsp.: Wydalanie kwasu 3-metoksi-4-hydroksymigdałowe-go (KMHM) w moczu u chorych z nadczynnością tarczycy. Pol. Arch. Med. Wewn. 2, 129, 1971.
13. Stoffer S. S. i wsp.: Plasma Catecholamines in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 487, 1973.
14. Williams L. T. i wsp.: Thyroid Hormone Regulation of β -adrenergic Receptor Number. J. Biol. Chem. 252, 2787, 1977.
15. Volpe R.: The Pathogenesis of Graves' Disease. Compr. Ther. 2, 43, 1976.

Otrzymano 20 XII 1982.

РЕЗЮМЕ

Сходство симптомов гипертиреоза и невроза с давных пор вызывало заинтересованность многих клиницистов. Оттуда исследовательские работы, касающиеся роли адренергической системы в гипертиреозе, проводимы многими авторами. Результаты этих исследований, которые проводились на животных и среди людей, не принесли однозначного ответа и окончательно не решили этого вопроса. Авторы статьи приводят литературу, касающуюся этой темы. На основе большинства этих работ можно полагать, что проявление симптомов близких симптомам адренергического возбуждения в гипертиреозе зависит от интеракции катехоламинов и гормонов щитовидной железы в действию на ткани и органы. Из исследовательских работ, посвященных рецепторам и медикаментам выборочно блокирующим адренергическую систему, следует, что это связано с функциональным и количественным превосходством рецепторов β над рецепторами α . Это превосходство вызвано избытком гормонов щитовидной железы.

SUMMARY

The authors of the paper discuss the role of adrenergic system in forming the clinical picture of hyperthyroidism. Since the convergency of hyperthyreosis symptoms and neurosis has aroused great interest among many clinicians for a long time, the research work on this very question has been taken up by a large number of authors. The results of these researches carried out both upon animals and among people have not given the univocal answer to this problem or have solved it ultimately. On the basis of the majority of these studies we can believe that the occurrence of symptoms similar to those in adrenergic stimulation in hyperthyreosis depends on the interaction of catecholamines and thyroid hormones upon tissues and organs. From the researches into receptors and drugs selectively blocking the adrenergic system, it appears that this is connected with the functional, or even quantitative, predominance of β over α receptors, the latter being produced by the excess of thyroid hormones.

