

CHRONICKÝ STRES, ŠTÍTNÁ ŽLÁZA A IMUNITA

Akutní a chronický stres

Stresová reakce představuje fylogeneticky zakódovanou neurohumorální a metabolickou přípravu na boj nebo útek. Dochází při ní k reaktivním změnám homeostázy. Reakce na stres má individuální charakter; někteří lidé se mu spíše snaží vyhybat (tzv. vyhýbači), někteří jej vyhledávají (tzv. konfrontéři). Rozlišujeme akutní stres (řádově trvající minuty až hodiny), v němž dominuje aktivace sympatoadrenální osy a osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny za účelem mobilizace energetických rezerv a je aktivován kardiopulsační systém za účelem bezprostředního „přežití“ situace ohrožení. Chronický stres trvá řádově týdny až roky, jsou při něm aktivovány dlouhodobější neurohumorální a imunitní mechanismy, dochází při něm k řadě změn v endokrinním, imunitním a dalších systémech. Chronický stres může vést ke vzniku řady onemocnění. Jedním z významných důsledků mohou být autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Pro pochopení mechanismu vzniku těchto chorob je třeba v přehledu uvést souvislosti mezi funkcí štítné žlázy a imunitního systému.^{1,2}

Tyreoidální hormony a regulace imunity

Hormony štítné žlázy hrají zásadní roli v diferenciaci, růstu a metabolismu všech buněk. Produkce těchto hormonů je řízena prostřednictvím centrálního nervového systému. Na jejich hladinu reaguje hypothalamus uvolňováním thyrotropin releasing hormonu (TRH). TRH stimuluje hypofýzu k produkci thyrotropinu (TSH), který vede ke zvýšení produkce hormonů štítné žlázy trijodtyroninu (T3) a tyroxinu (T4). Jde o tzv. osu HPT (hypothalamus-hypofýza-tyreoida). Tyreoidální hormony jsou distribuovány k cílovým tkáním, v buňkách je tyroxin přeměněn na účinný T3, který reguluje transkripci genů kontrolujících buněčný metabolismus. Ovlivňují také produkci leukocytů, které jsou základní složkou imunitního systému a podílejí se na regulaci imunity v reakci na environmentální změny či na stresem způsobenou imunosupresi. Na lymfocytech se nacházejí receptory pro hormony osy HPT. Je známo, že u jedinců s hypertyreózou je častější výskyt oslabené imunity (např. snížené hladiny protilátek IgA a IgM), spojené s vyšším výskytem infekčních onemocnění. Významnou situací, v níž pokles hladiny tyreoidálních hormonů ovlivňuje imunitní systém, je chronický stres.³⁻⁵

Reakce imunity na stres, vliv tyreoidy

Pro stres je charakteristické adaptivní narušení homeostázy. Zatímco akutní stres zvyšuje šanci na přežití, prolongovaný/chronický stres může vést k závažným změnám v neurohumorální, imunitní a dalších oblastech. Snižuje se aktivita T cytotoxických lymfocytů a NK buněk (natural killers), je narušena produkce protilátek a vznikají patolo-

DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL (3 MĚSÍCE)

GUNA-ACTH
20 kapek ráno

ANTI AGE STRESS
3 pelety 1-10x denně
dle intenzity stresu

LIPO-C-ASKOR
2x denně 5ml (=1g)

DMG-GOLD
2x denně 20 kapek

TIROVIN
20 kapek ráno

GUNA-TSH
20 kapek ráno

GUNA-T3/T4
20 kapek ráno

GUNA-LYMPHO
2x denně 20 kapek

GUNA-FEM
GUNA-MALE
2x denně 20 kapek

GUNA-CELL
2x denně 20 kapek



gické změny v sekreci cytokinů. Stresory ovlivňují imunitní systém prostřednictvím endokrinního systému včetně štítné žlázy. Je známý vliv aktivace osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) i vegetativního systému na stresové podněty. Při stimulaci osy HPA stresem se zvyšuje produkce glukokortikoidů, které hrají významnou roli ve stresem vyvolané imunosupresi. Potlačují proliferaci lymfocytů, snižují prezentaci antigenů a expresi komplexu MHC II, narušují migraci leukocytů, ovlivňují produkci a účinnost cytokinů. Ve zprostředkování mezi centrálním nervovým systémem (CNS) a endokrinním systémem hrají při stresu roli např. interleukin-1 (IL-1), svoji roli v aktivaci osy HPA hrají cytokiny TNF-alfa a IL-6. Snižuje se hladina protilátek, především IgM.

Méně pozornosti bylo dosud věnováno ose HPT, přestože je zjevná úzká souvislost mezi stresem a funkcí štítné žlázy. Adaptivní reakce na akutní stres mohou mít různou podobu, záleží na typu stresoru; může dojít jak k aktivaci, tak supresi produkce hormonů štítné žlázy. Traumatický stres je spojen s aktivací tyreoidální funkce, u pacientů s hypertyreózou se v anamnéze často vyskytuje chronický stres („stressful life“), který tak může představovat etiologický faktor těchto onemocnění. Chronický stres je obecně spojován s potlačením funkce štítné žlázy, což má za následek i změny v imunitním systému. Vlivem stresu dochází k poklesu sekrece TSH a snížené konverzi T4 na biologicky aktivní T3 v periferních tkáních, tento pokles hladiny T3 je pravděpodobně odpovědný za změny ve funkci imunity. Svoji roli může hrát i zprostředkování vlivem stresu glukokortikoidy, které, jak bylo uvedeno, mají vliv na imunitní funkci.

Pro stres je charakteristické adaptivní narušení homeostázy. Zatímco akutní stres zvyšuje šanci na přežití, prolongovaný/chronický stres může vést k závažným změnám v neurohumorální, imunitní a dalších oblastech.



Pokud jde o podíl různých oblastí hormonální regulace imunity působením dlouhodobého stresu, ukazuje se, že hlavní podíl nemusí mít hormony nadledvin (glukokortikoidy, katecholaminy), ale právě tyreoida. Pokles hladin hormonů štítné žlázy je doprovázen poruchou reaktivity T-lymfocytů. V laboratorních studiích bylo prokázáno, že i po dlouhodobém stresu vyrovnání deficitu tyroxinu vedlo k návratu aktivace T-lymfocytů na normální úroveň. Tyto pokusy potvrdily zásadní roli štítné žlázy (resp. osy HPT) a potenciální úlohu T4 jako adjuvantní léčby se stresem spojené imunosuprese a dalších patologických následků tohoto stavu. Hormonální regulace působící změny imunity během dlouhodobého stresu mohou způsobit rozvoj některých onemocnění, včetně onkologických.^{3,5}

Autoimunitní nemoci tyreoidy, role stresu

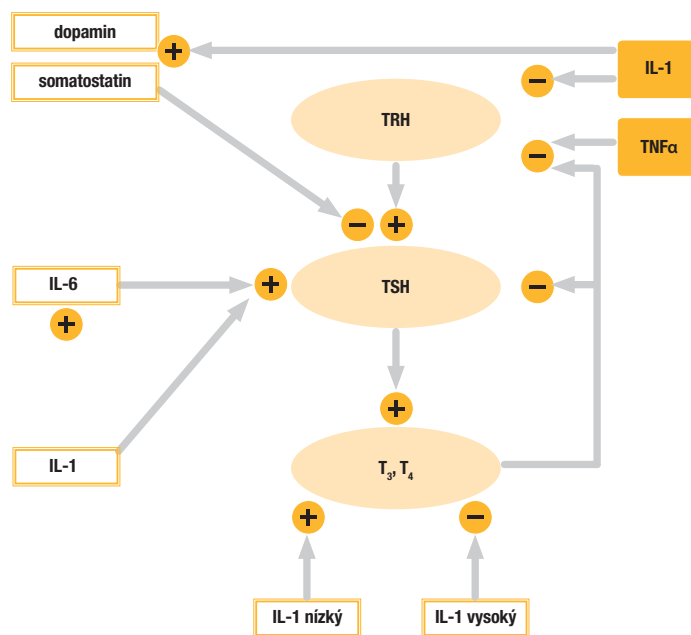
Relativně často zkoumanými poruchami imunity v souvislosti s dlouhodobým stresem jsou autoimunitní onemocnění štítné žlázy. Studie ukázaly, že změněná hladina tyreoidálních hormonů je spojena s poruchou určitých složek imunitního systému, svou roli ale mohou hrát např. protilátky proti receptoru pro TSH. Autoimunitní onemocnění tyreoidy (autoimmune thyroid diseases, AITD) představují jedny z nejčastějších autoimunitních chorob. Postihují přibližně 5 % populace, převážně ženy, proto se předpokládá, že ženské pohlavní hormony hrají roli v jejich vzniku. Funkčně se mohou projevit dysfunkcí štítné žlázy v obou směrech: jak hypotyreózou při Hašimotově thyreoiditidě (HT), tak hypertyreózou při Gravesově nemoci (Graves' disease, GD).

HT je z hlediska patofyziologie typická T-lymfocyt zprostředkovaná autoimunitní choroba, charakterizovaná ektopickým formováním terciárních lymfoidních folikulů uvnitř štítné žlázy a destruováním folikulů žlázy, difúzní či mikronodulární strumou, přítomností anti-TPO a/nebo anti-Tg protilátek v séru a hypofunkcí tyreoidy různého stupně. Ve tkáni tyreoidy jsou přítomny B a T-lymfocyty (především Th1). V případě GD je lymfocytární infiltrace tyreoidy mírnější a indukuje produkci protilátek, které se vážou na receptor pro TSH s následnou stimulací růstu folikulárních buněk a jejich hyperfunkcí a vznikem hypertyreózy. Infiltrace je tvořena převážně Th2 lymfocyty. Proto se také častěji vyskytují u pacientů s GD alergické stavy, jako je polinóza.

U HT tedy převažuje Th1 typ imunitní reakce (především buněčná imunita), zatímco u GD Th2 typ (především humorální typ imunity). V patofyziologii AITD se účastní kromě Th1, resp. Th2 lymfocytů také Treg a Th17 lymfocyty. Tyto dva subtypy mají odlišný typ účinků; Treg buňky tlumí zánětlivé procesy, zatímco Th17 podporují rozvoj autoimunitních onemocnění. Množství intratyreoidálních Treg lymfocytů je u pacientů s AITD v důsledku apoptózy sniženo, což svědčí pro nedokonalou regulaci autoreaktivních T-lymfocytů. Pokud jde o Th17 lymfocyty, hlavně pro pacienty s HT je charakteristická zvýšená syntéza Th17 cytokinů, což hraje v rozvoji autoimunity svoji roli.

Jako u většiny autoimunitních onemocnění mají autoimunitní choroby tyreoidy multifaktoriální etiologii. Dlouhodobý stres hraje v této etiologii důležitou roli tím, že ovlivňuje neuroendokrinní regulace včetně osy HPT, narušuje různé složky imunitního systému a může u predisponovaných jedinců přispět ke vzniku AITD. Chronický stres však není jediným faktorem, považuje se spíše za spouštěč klinicky manifestní formy u osob se subklinickou formou onemocnění. Je známo, že např. v průběhu dlouhodobých stresových situací postihujících celé skupiny, jako jsou např. války, stoupá výskyt GD v postižené populaci.

Změněné hladiny tyreoidálních hormonů však v průběhu AITD mohou působit zpětně na imunitní systém a ovlivňovat jeho funkci, např. způsobit pokles množství a funkce Th lymfocytů a NK buněk. Tento stav lze částečně vyrovnávat léčbou AITD, pokud se podaří dosáhnout euty-



Obr. 1: Vliv cytokinů na osu hypothalamus-hypofýza-štítná žláza (Šterzl: Přehledná imunoendokrinologie, Maxdorf 2006)

reoidního stavu. Hladina tyreoidálních hormonů u obou typů AITD má zpětný vliv na intenzitu autoimunitního procesu; u HT sníženou hladinu a u GD zvýšenou. Například snížená hladina těchto hormonů u HT může tlumit autoimunitní reakci, ale může přispět k poklesu počtu Treg lymfocytů a tím zhoršovat stav pacientů. U GD vysoká hladina tyreoidálních hormonů může zvýrazňovat humorální odpověď, což může vést k vyšší hladině anti-TSH-R protilátek nebo zlepšovat funkci Treg lymfocytů.^{3,5} (Obr. 1 a 2).

Závěr

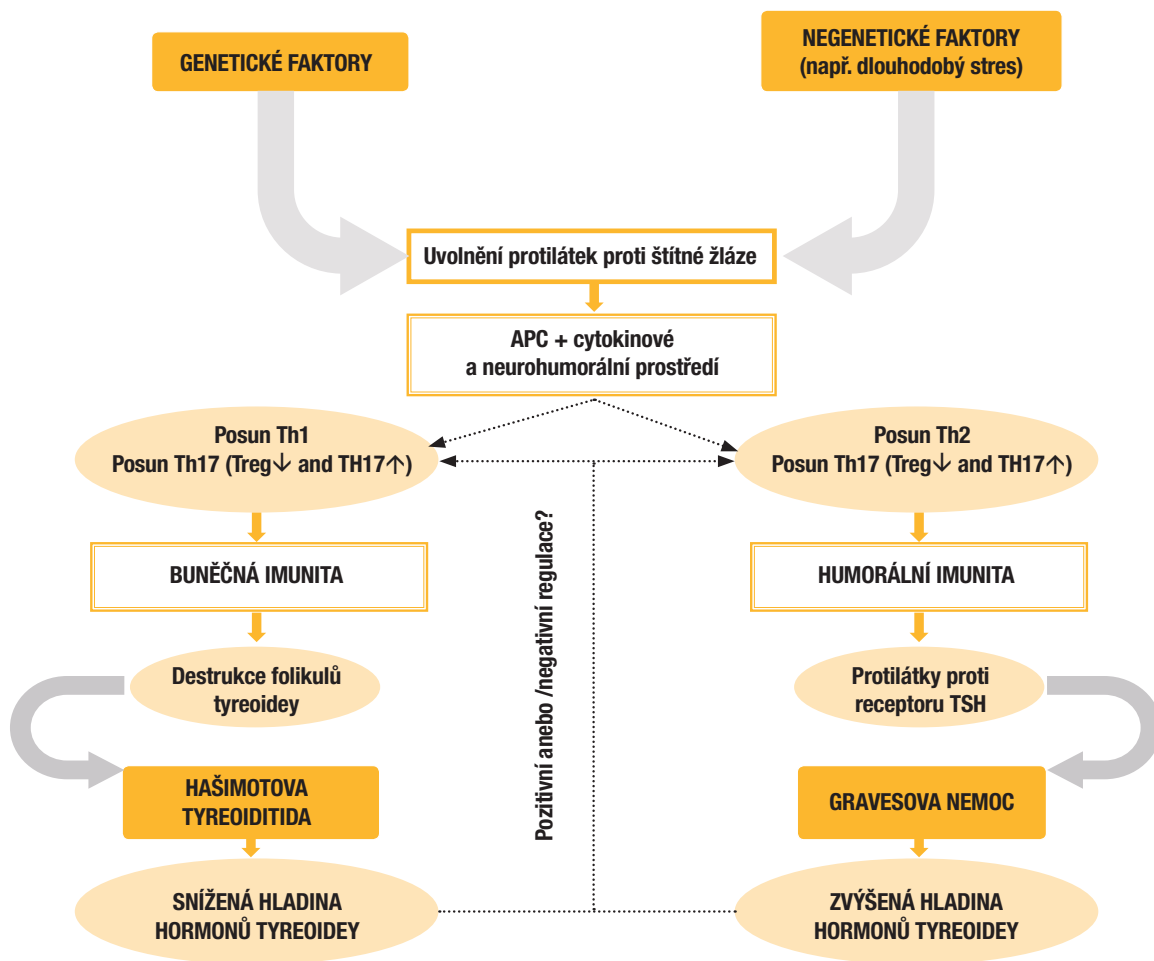
Mezi neuroendokrinními pochody a imunitním systémem existuje obousměrný vztah, který za normálních okolností přispívá k udržení homeostázy. Za podmínek dlouhodobého stresu je z tohoto hlediska důležitá interakce mezi funkcí štítné žlázy (součástí osy HPT) a imunitním systémem. Zvláště u predisponovaných osob s geneticky podmíněnou alterací těchto interakcí, navíc s přispěním environmentálních faktorů, dochází k nerovnováze Th1/Th2, která může být doprovázena také zvýšením poměru lymfocytů Th17/Treg lymfocytů. Tyto změny mohou vyústit do autoimunitní dysfunkce. Změněné hladiny tyreoidálních hormonů u těchto onemocnění mohou dále měnit funkci imunity. Dlouhodobý stres je význam-

ným faktorem, který může přispět ke vzniku řady chorob. Následkem komplexního vlivu, jež má chronický stres na neurohumorální osu a imunitní systém, patří k těmto onemocněním i autoimunitní onemocnění štítné žlázy.

Literatura

1. Bartůňková S. *Stres a jeho mechanismy*. Praha: Karolinum, 2010.
2. Chrousos GP, McCarty R, Pacak K, et al (eds.). *Stress: basic mechanisms and clinical implications*. Ann NY Acad Sci 1995;771.
3. Mizokami T, Wu Li A, El-Kaissi S, et al. *Stress and thyroid autoimmunity*. Thyroid 2004;14:1047-1055.
4. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, et al. *Stress, endocrine physiology and pathophysiology*. Endotext 2016. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278995>). [accessed Jan 28 2018].
5. Cremaschi G, Genaro AM. *Thyroid hormone modulation of immune responses in physiologic and stressful conditions: implications for thyroid diseases*. Brain Immune Trends 2010. (<http://www.brainimmune.com/thyroid-hormone-modulation-of-immune-responses-in-physiologic-and-stressful-conditions-implications-and-consequences-in-thyroid-diseases>). [accessed Jan 28 2018].

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.



Obr. 2. Role neuroendokrinních faktorů při vzniku autoimunitních onemocnění thyreoidey (AITD). U geneticky predisponovaných osob vlivem dalších, negenetických faktorů (např. pod vlivem dlouhodobého stresu) dochází následkem interakcí neuroendokrinního a imunitního systému k nerovnováze Th1/Th2 a Treg/Th17 odpovědi se vznikem autoimunitní dysfunkce štítné žlázy. Směřování odpovědi závisí na antigen prezentujících buňkách (APC), které jsou ovlivněny autoantigeny thyreoidey a prostředí cytokinů a neuroendokrinních faktorů. Výsledkem je u HT tendence k poklesu Th1 a u GD k Th2 a pravděpodobně i k poklesu poměru Treg/Th17, s následným rozvojem AITD, jejichž průběh může být ovlivněn cirkulujícími hormony thyreoidey.³