

## Wpływ hormonów tarczycy na regulację przemiany białkowo-aminokwasowej

### *Thyroid hormones influence on regulation of proteins and amino acids metabolism*

**Beata Gołębiowska-Gagała, Leszek Szewczyk**

Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie

**Adres do korespondencji:** Beata Gołębiowska-Gagała, Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin

Słowa kluczowe: hormony tarczycy, przemiana białkowo-aminokwasowa  
Key words: thyroid hormones, proteins and amino acids metabolism

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Hormony tarczycy wywierają głęboki, głównie pobudzający wpływ na metabolizm pośredni w organizmie człowieka i zwierząt, obejmujący zużycie tlenu, glikolizę, glukoneogenezę, oksydację kwasów tłuszczowych, obrót białkowy etc. Różne narządy i układy zaangażowane są w te procesy w różnym stopniu. Hormony tarczycy w stężeniach fizjologicznych są więc niezbędne do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, wzmagają bowiem całkowitą przemianę materii, syntezę białek, jak również i degradację białek. Natomiast w dawkach ponadfizjologicznych hormony tarczycy nasilają katabolizm i zmniejszenie rezerw białka w organizmie. *Endokrynol. Pediatr., 4/2005;4(13):49-54*

Thyroid hormones have a great, mostly stimulating influence on indirect metabolism in a human and animal body, including the use of oxygen, glycolysis, gluconeogenesis, oxidation of fatty acids, the circulation of proteins etc. Various organs and systems are involved in the processes to certain extent. Thyroid hormones in physiological concentrations are indispensable for normal growth and development essential of an organism. They cause complete metabolism, synthesis of proteins as well as the degradation of proteins. However, in supraphysiological doses, thyroid hormones stimulate the increase of them catabolism and the reduction of protein reserves in an organism. *Pediatr. Endocrinol., 4/2005;4(13):49-54*

Hormony tarczycy wywierają głęboki, głównie pobudzający wpływ na metabolizm pośredni w organizmie człowieka i zwierząt, obejmujący zużycie tlenu, glikolizę, glukoneogenezę, oksydację kwasów tłuszczowych, obrót białkowy etc. [1, 2]. Różne organy zaangażowane są w te procesy w różnym stopniu [3, 4].

Wpływy hormonów tarczycy na metabolizm pośredni obserwuje się w wątrobie, w sercu, w mięśniach szkieletowych i wielu innych narządach. Istotnie, prawdopodobnie nie ma u człowieka narządu niepodlegającego wpływowi działania hormonów tarczycy. W konsekwencji wydaje się oczywiste, że także nieobecność lub obecność w nad-

miarze hormonów tarczycy wpływa na metabolizm aminokwasów, syntezę i rozpad białek.

Hormony tarczycy mogą działać w dowolnym miejscu syntezy białka. Obecnie nie ma jednak wątpliwości, że główny wpływ hormonów tarczycy występuje na szczeblu transkrypcji [5].

Hipertyreozie towarzyszy ujemny bilans azotowy organizmu. Wynika to z wyniszczenia mięśniowego. Niekiedy w ciężkiej hipertyreozie są wyraźnie obniżone osoczowe stężenia albuminy i innych białek, w tym TBG oraz TBPA. Podanie T3 głodującym ludziom lub zwierzętom doświadczalnym zwiększa wywołany głodówką stres kataboliczny i zwiększa znacząco wydalanie azotu [6].

Aminokwasy są transaminowane przez specyficzne dla siebie transaminazy, głównie w mięśniach i w wątrobie, ich szkielety węglowe są utleniane poprzez pirogronian i acetylo CoA do  $\text{CO}_2$  lub przekształcane w wątrobie do glukozy, w konsekwencji wątrobowa produkcja glukozy i poziom glukozy we krwi są zwiększone. Glukoza jest następnie utleniana w mózgu, sercu, erytrocytach do mleczanu lub alaniny i odtwarzana poprzez cykl Coriego lub Feliga lub też alternatywnie utleniana poprzez pirogronian, acetylo CoA do  $\text{CO}_2$ . Zgodnie z tym aktywność cyklu Coriego i alaninowego znacząco wzrasta w hipertyreozie.

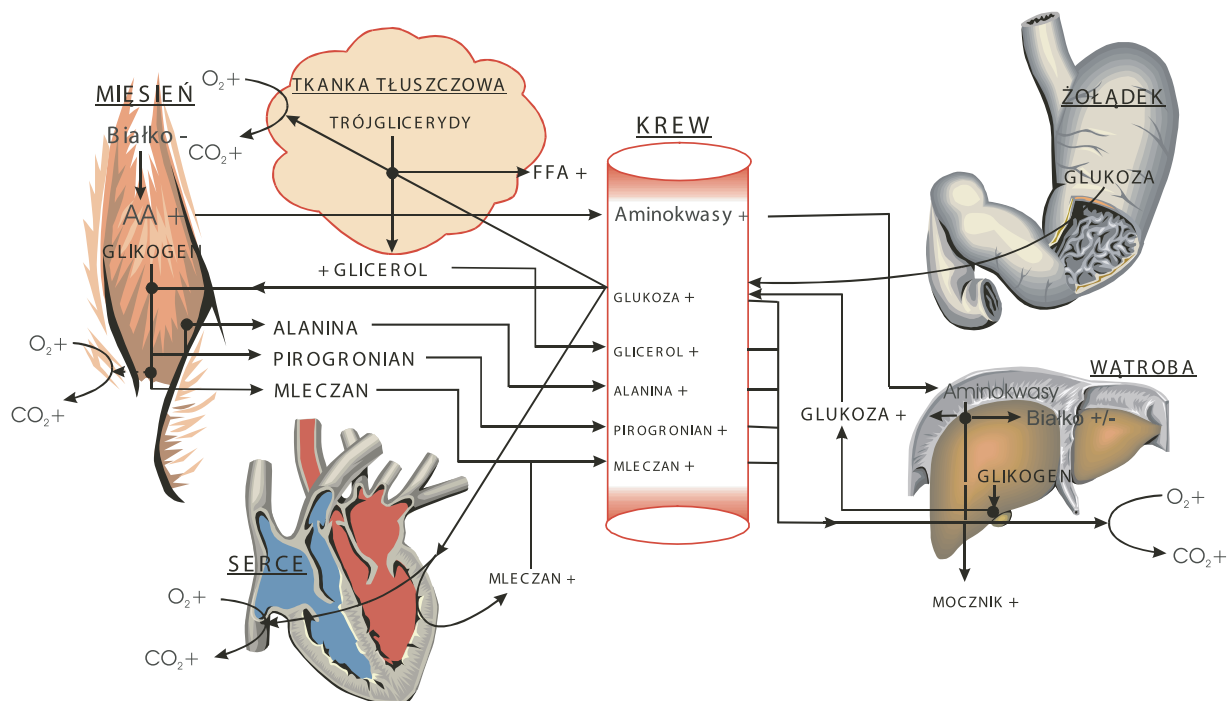
Grupy aminowe aminokwasów są przekształcane w cyklu moczniowym w wątrobie do mocznika i wydalane przez nerki. Częściowo zaś są przenoszone z wątroby do nerki poprzez szlak glutaminian–glutamina.

Dane te wydają się sugerować, że hormony tarczycy same wydają się zwiększają reakcje kataboliczne, hipotyreoza odzwierciedlałaby wówczas stan anaboliczny, co jednak w rzeczywistości nie zachodzi (ryc. 1, 2).

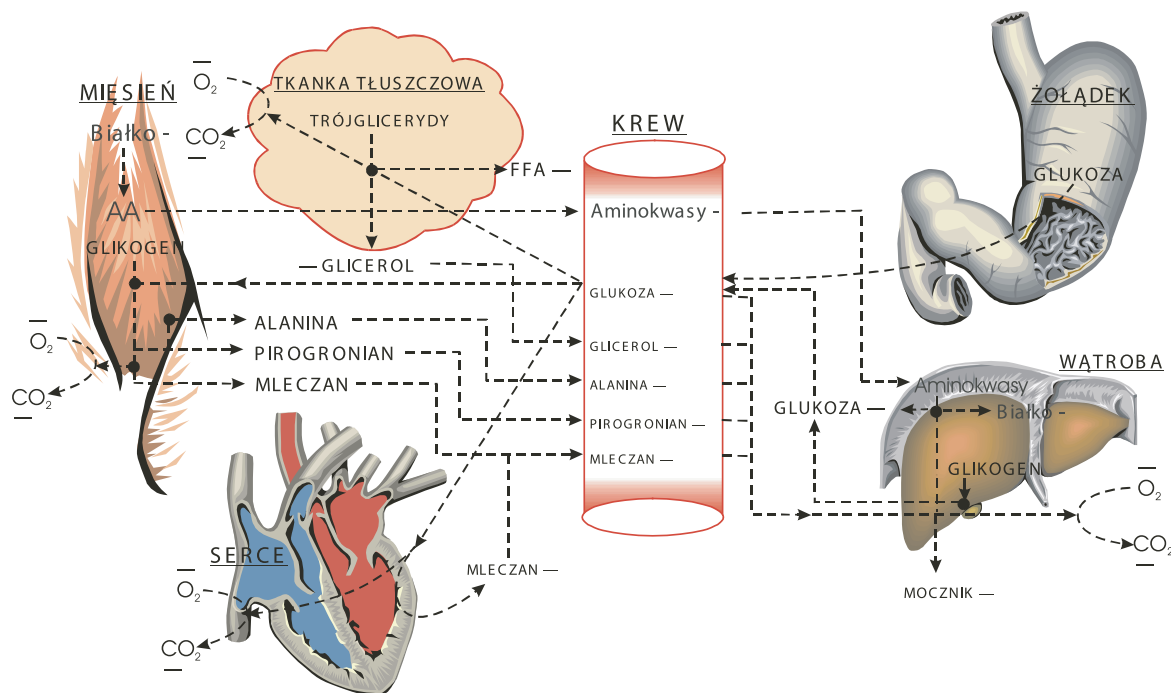
Kluczowym punktem dla stwierdzenia, czy hormony tarczycy mają działanie kataboliczne, czy anaboliczne, jest wewnątrzkomórkowe stężenie trijodotyroniny.

Mianowicie fizjologiczne poziomy trijodotyroniny mają podstawowe znaczenie dla pobudzenia wzrostu i wyrównanego metabolizmu pośredniego niemal we wszystkich narządach człowieka. Tak więc to nie brak lub obecność hormonów tarczycy reguluje przepływ w metabolizmie pośrednim, ale fizjologiczny poziom we krwi i w komórkach docelowych.

Ponadto należy pamiętać, że hormony tarczycy wywierają swoją aktywność głównie we współdziałaniu z innymi hormonami, takimi jak: insulina, glukagon, glikokortykosterydy, insulinopodobne czynniki wzrostowe i aminy katecholowe [7–31].



**Ryc. 1.** Odmiana metabolizmu w nadczynności tarczycy (wg Müllera i Seitza) (+ przyspieszenie metabolizmu)  
**Fig. 1.** Metabolism in hyperthyroidism (by Müller and Seitz) (acceleration of metabolism)



**Ryc. 2.** Odmiana metabolizmu w niedoczynności tarczycy (wg Müllera i Seitz) (– zwolnienie metabolizmu)  
**Fig. 2.** Metabolism in hypothyroidism (by Müller and Seitz) (slow metabolism)

To wspólne działanie determinuje równowagę metaboliczną organizmu [5]. Zmiana z funkcji anabolicznej na kataboliczną hormonów tarczycy jest dobrze udokumentowana w mięśniach. Trijodotyronina w małych dawkach zwiększa syntezę białka w mięśniu szkieletowym i w mięśniu sercowym [1].

Obserwuje się wpływ na ekspresję specyficznych genów kodujących białka podstawowe dla kurczliwości mięśnia, enzymów glikolitycznych oraz metabolizmu pentozofosforanów i uzyskania energii.

Z kolei wysokie poziomy trijodotyroniny zwiększają rozpad białka w mięśniu szkieletowym nawet o około 30%, co wiąże się z obniżeniem całkowitej zawartości białka [5].

W odróżnieniu od mięśni, podanie in vivo T3 lub nasilona hipertyreozą prowadzą do znaczącego wzrostu masy serca [32, 33] wraz ze zwiększeniem szybkości jego pracy i wydajności, a także kurczliwości miocardium.

Prawdopodobnie te zmiany można jedynie częściowo przypisać działaniu T3 samego przez się. Główny wpływ T3 jest związany z działaniem synergistycznym zwiększonych poziomów krążących katecholamin i/lub indukowanym przez T3 wzrostem odpowiedzi beta-adrenergicznej. Wykazano bowiem, że nieobciążone heterotropiczne przeszczepione serce nie rośnie w odpowiedzi na podawanie hormonów tarczycy [5]. Także zastosowa-

nie czynnika blokującego układ beta-adrenergiczny, propranololu, hamowało pośredniczoną przez T3 hipertrofię serca [5].

Wątroba jest najważniejszym narządem biorącym udział w syntezie białka. Syntetyzuje ona do 50% jego dziennej produkcji, np. prealbuminę, albuminę, fibrynogen, liczne alfa i beta globuliny. W hipertyreozie synteza białek wewnątrz-komórkowych i wydzielniczych jest znacząco zmniejszona (> 20%) [1].

Odwrotnie, podawanie T3 zwierzętom doświadczalnym w hipotyreozie i w mniejszym stopniu w eutyreozie wpływa na ekspresję genów licznych enzymów uczestniczących w metabolizmie pośrednim. Są to następujące enzymy uczestniczące w: glikolizie (np. glukokinaza, kinaza pirogronianowa, z wynikającym z tego wzrostem konwersji glukozy do kwasów tłuszczowych); syntezie kwasów tłuszczowych (np. enzym jabłkowy, z wynikającą z tego także zwiększoną konwersją glukozy do kwasów tłuszczowych); glukoneogenezie (np. karboksykinaza PEP, karboksylaza pirogronianowa, z wynikającą z tego przyspieszoną produkcją glukozy); aktywności mitochondrialnej (np. ANT, dehydrogenaza glicerolo-3-P, ATP-aza β-F1, cytochrom c, z wynikającym z tego zwiększonym zużyciem tlenu, oksydacją aminokwasów, glukozy i kwasów tłuszczowych) [1, 2, 5, 34–36].

Istota degradacji białka nie jest w pełni jasna. Pomimo przyspieszonego obrotu białkowego w całym organizmie i w narządach, jak wątroba czy mięśnie, kinetyka degradacji pewnych ważnych enzymów metabolizmu pośredniego, takich jak enzym jabłkowy, karboksylaza pirogronianu, dehydrogenaza pirogronianu, karboksykinaza PEP i glukokinaza, są nieoczekiwanie niezaburzone w różnych stanach funkcjonowania tarczycy.

Różnorodne stany tarczycy charakteryzują się nie tylko wysokimi lub niskimi poziomami krążących T4 i T3. W rzeczywistości stężenie we krwi innych licznych hormonów wpływa także na syntezę białka i/lub prawdopodobnie rozpad białka w rozmaitych narządach [7–31].

Nie można wobec tego wyciągnąć przekonujących wniosków jedynie z badań *in vivo* na temat roli hormonów tarczycy w syntezie i rozpadzie białka. Wiele opisywanych efektów może bowiem być konsekwencją pośrednich wpływów T3 na stężenie i funkcje innych hormonów. Sytuację metaboliczną w hipertyreozie komplikuje dodatkowo fakt, iż w różnych narządach wrażliwość receptorów hormonalnych, np. receptorów adrenergicznych, może być zwiększona lub zmniejszona [37–42].

W hipertyreozie osoczowe stężenie aminokwasów podstawowych i rozgałęzionych pozostaje zwiększone. Przepływ leucyny (jako wskaźnika rozpadu białka) jest zwiększony poprzez podanie T3 *in vivo* u ludzi. Stwierdzono także zwiększony wypływ mięśniowej alaniny i glutaminy u pacjentów w hipertyreozie i zdrowych badanych po po-

daniu T3 [43] oraz u szczurów w różnych stanach czynnościowych tarczycy [44].

Jak wywnioskowano z badań na hodowlach neuronów, także w mózgu wychwytywanie leucyny jest zwiększone przez T3 [45]. W kościach i tymocytach T3 stymuluje bezpośrednio wychwytywanie aminokwasów. W wątrobie konsekwentny wychwytywanie alaniny i metabolizm do CO<sup>2</sup> i produkcji glukozy jest pobudzany przez hipertyreozę, a hamowany przez hipotyreozę.

W komórkach ssaków białka są degradowane przez dwa różne mechanizmy komórkowe: szlak lizosomalny i cytozolowy szlak zależny od ATP, który wymaga białka ubikwityny. Nieliczne dane z literatury wskazują, że w mięśniach aktywność szlaku lizosomalnego jest zwiększona w stanie hipertyreozy: aktywność katepsyny B, D oraz L, aminopeptydazy leucynowej [46].

Te dane mogą wyjaśnić nasilenie rozpadu białkowego w mięśniach w stanie hipertyreozy. Dla innych narządów nie ma porównywalnych informacji. To, czy szlak ATP – zależny ubikwitynowy w mięśniach lub w innych narządach – jest poddany wpływom różnych stanów czynnościowych tarczycy, nie zostało jeszcze zbadane.

Hormony tarczycy w stężeniach fizjologicznych są więc niezbędne do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, wzmagają bowiem całkowitą przemianę materii, syntezę, jak również degradację białek. W dawkach ponadfizjologicznych hormony tarczycy nasilają katabolizm i zmniejszenie rezerwy białka w organizmie.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Müller M.J., Seitz H.J.: Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part I-III. *Klin. Wochenschr.*, 1984;62, 11–18, 49–55, 97–102.
- [2] Soboll S.: Thyroid hormone action on mitochondrial energy transfer. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1993;1144, 1–16.
- [3] Müller M.J., Achenson K.J., Jequier E. et al.: Effect of thyroid hormones on oxidative and nonoxidative glucose metabolism in humans. *Am. J. Physiol.*, 1988;255, E146–E153.
- [4] Sugden M.C., Liu Y.-L., Holness M.J.: Glucose utilization by skeletal muscles *in vivo* in experimental hyperthyroidism in the rat. *Bochem J.*, 1990;271, 421–425.
- [5] Müller M.J., Paschen U., Seitz H.: Thyroid hormone regulation of glucose homeostasis in the miniature pig. *Endocrinology*, 1983;112, 2025–2031.
- [6] Müller M.J., Seitz H.J.: Starvation induced changes of hepatic glucose metabolism in hypo- and hyperthyroid rats *in vivo*. *J. Nutr.*, 1981;111, 1370–1379.
- [7] Anderson O., Friis T., Ollesen B.: Glucose intolerance and insulin secretion in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol.*, 1977;84, 576–587.
- [8] Arner P., Bolinder J., Wennlund A. et al.: Influence of thyroid hormone level on insulin action in human adipose tissue. *Diabetes*, 1984;33, 369–375.
- [9] Cohen P., Barzilai N., Barzilai D. et al.: Correlation between insulin clearance and insulin responsiveness: studies in normal, obese, hyperthyroid and Cushing's Syndrome patients. *Metabolism*, 1986;35(8), 744–749.

- [10] Dimitriadis G., Baker B., Marsh H. et al.: Effect of thyroid hormone excess on action, secretion and metabolism of insulin in humans. *Am. J. Physiol.*, 1985:248, E593–E601.
- [11] Doar J., Stamp T., Wynn V. et al.: Effects of oral and intravenous glucose loading in thyrotoxicosis: studies of plasma glucose, free fatty acid, plasma insulin and blood purvate levels. *Diabetes*, 1969:18, 633–639.
- [12] Elgee N., Williams R.: Effects of thyroid function on insulin degradation. *Am. J. Physiol.*, 1955:180, 13–15.
- [13] Hales C. Hyams D.: Plasma concentrations of glucose, nonesterified fatty acid and insulin during oral glucose tolerance tests in thyrotoxicosis. *Lancet*, 1964:1, 69–71.
- [14] Heise E., Joost H., Hasselblatt A.: Insulin binding and response to insulin of adipocytes from thyroxine – treated rats. *Endocrinology*, 1982:110, 955–960.
- [15] Huang M., Lardy H.: Effects of thyroid states on the Cori cycle, glucose – alanine cycle and futile cycling of glucose metabolism in rats. *Arch.Biochem. Biophys.*, 1981:209, 41–51.
- [16] Jap T.S., Ho L.T., Won J.G.S.: Insulin secretion and sensitivity in hyperthyroidism. *Horm. Metab. Res.*, 1989:21, 261–266.
- [17] Kabadi U., Eisenstein A.: Glucose intolerance in hyperthyroidism: role of glucagon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980:50, 392–396.
- [18] Kabadi U., Eisenstein A.: Impaired pancreatic alfa-cell response in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980:51, 478–482.
- [19] Laville M., Riou J., Bougneres P. et al.: Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984:58, 960–965.
- [20] Madsen S., Sonne O.: Increase of glucagon receptors in hyperthyroidism. *Nature London*, 1976:262, 793–795.
- [21] Mc Culloch A., Nosadini R., Pernet A. et al.: Glucose turnover and indices of recycling in thyrotoxicosis and primary thyroid failure. *Clin. Sci.*, 1983:64, 41–47.
- [22] Merecek R., Feldman J.: Effect of hyperthyroidism on insulin and glucose dynamics in rabbits. *Endocrinology*, 1973:92, 1604–1611.
- [23] Okajima F., Ui M.: Metabolism of glucose in hyper- and hypothyroid rats in vivo: glucose – turnover values and futile-cycle activities with <sup>14</sup>C- and <sup>3</sup>H-labelled glucose. *Biochem. J.*, 1979:182, 565–592.
- [24] Perez G., Ungaro B., Covelli A.: Altered gluco regulatory response to physiological infusions of epinephrine and glucagon in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980:51, 972–977.
- [25] Sandler S.P., Robinson R.P., Rabin D. et al.: Effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983:56, 479–485.
- [26] Saunders J., Hall S.E.H., Sponksen P.H.: Glucose and free fatty acid turnover in thyrotoxicosis and hypothyroidism before and after treatment. *Clin. Endocrinol.*, 1980:13, 33–44.
- [27] Szewczyk L., Beń-Skowronek I., Jaklińska T., Łozowski C.: Studies on goiter occurrence and iodine deficiency in Lublin Upland (Lublin coordinating center). *Endokrynol. Pol.*, 1993:44(3), 311–315.
- [28] Szewczyk L.: Rola układu adrenergicznego w warunkach fizjologicznych i w stresie. *Ped. Pol.*, 1985:60(4), 343–349.
- [29] Szewczyk L., Jaklińska T., Witkowski D.: Zmiany aktywności katecholaminergicznej u dziewcząt z nadczynnością i niedoczynnością tarczycy podczas leczenia. *Nowiny Lekarskie*, 1997:66, 110–113.
- [30] Szewczyk L., Niewiedziół B., Zajączkowska M.: Aktywność układu współczulno-nadnerczowego u dzieci z wolem obojętnym i nadczynnym. *Ped. Pol.*, 1981:56(11–12), 1277–1281.
- [31] Szewczyk L., Zajączkowska M., Kornas-Dubejko A.: Rola układu adrenergicznego w cukrzycy młodzieńczej. *Ped. Pol.*, 1979: 54, 681–684.
- [32] Dilmann W.H.: Cardiac function in thyroid disease: Clinical features and managment considerations. *Ann. Thorac. Surg.*, 1993:56, S9–S15.
- [33] Klein I.: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am. J. Med.*, 1990:80, 631–637.
- [34] Bottger I., Kriegel H., Wieland O.: Fluctuation of hepatic enzymes important in glucose metabolism in relation to thyroid function. *Eur. J. Biochem.*, 1970:13, 253–256.
- [35] Colton D.G., Mehlman M.A., Ruegamer W.R.: Effect of thyroxine and 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin on enzyme activities of rat liver and kidney. *Endocrinology*, 1972:90, 1521–1528.
- [36] Freedland R.A.: Effects of thyroid hormones on metabolism. Effect of thyroxine and iodinated casein on liver enzyme activity. *Endocrinology*, 1965:77, 19–21.
- [37] Arner P., Wenhud A., Ostman I.: Thyroid hormone regulation of catecholamines effect in human adipose tissue. *Acta Endocrinol.*, 1981:96, 65–69.
- [38] Berry M.N., Werner H.V., Kun E.: Regulatory function of intercompartmental metabolite and reducing – equivalent translocation in hepatic gluconeogenesis. Role of thyroid hormone. [w:] Lundquist F. Tygstrup N.: Regulation of hepatic metabolism. Academic Press, New York 1974, 501–519.
- [39] Ginsberg A.M., Clutter W.E., Shah S.D., et al.: Triiodothyronine – induced thyrotoxicosis increases mononuclear leucocyte beta-adrenergic receptor density in man. *J. Clin. Invest.*, 1981:67, 1785–1791.

- [40] Mc Devitt. D.G., Riddel J.G., Hadden D.R. et al.: Catecholamine sensitivity in hyperthyroidism and hypothyroidism. *British. J. Clin. Pharmacol.*, 1978;6(4), 297–301.
- [41] Tse J., Wrenn R.W., Kno J.F.: Thyroxine-induced changes in characteristic and activities of beta-adrenergic receptors and adenosine 3'5'-monophosphate and guanosine 3'5'-monophosphate system in the heart may be related to reputed catecholamine supersensitivity in hyperthyroidism. *Endocrinology*, 1980;107, 6–16.
- [42] Williams L.T., Lefkowitz R.J., Watanabe A. M. et al.: Thyroid hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *J. Biol. Chem.*, 1977;252, 2787–2789.
- [43] Morrison W.L., Gibson J.N.A., Jung R.T. et al.: Skeletal muscle and whole body protein turnover in thyroid disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1988;18, 62–68.
- [44] Parry-Bilings M., Dimitriadis G.D., Leighton B. et al.: Effects of hyperthyroidism and hypothyroidism on glutamine metabolism by skeletal muscle of the rat. *Biochem. J.*, 1990;272, 319–322.
- [45] Picard M.R., Singha A.K., Gullo D. et al.: The effect of 3,5,3' – triiodothyronine on leucine uptake and incorporation into protein in cultured neurons and subcellular fractions of rat central nervous system. *Endocrinology*, 1987;121, 2018–2026.
- [46] Millward D.J., Bates P.C., Brown J.G. et al.: Protein degradation and the regulation of protein balance in muscle. *Ciba Foundation Symp.*, 1980;75, 307–329.