Tiroida şi hormonii tiroidieni

The thyroid and the thyroid hormones

Andreea Pap*, Crina Moşneang, Romeo T. Cristina
Facultatea de Medicină Veterinară Timișoara

Correspondență: pap.andreea@ymail.com

Cuvinte cheie: glanda tiroidă, hormonii tiroidieni, T_4, T_3, TTR, TBG, ALB, deiodinazele D1, D2, D3
Keywords: thyroid gland, tyroid hormones, T_4, T_3, TTR, TBG, ALB, deiodinase D1, D2, D3

Rezumat

Glanda tiroidă îşi are localizarea în fascia cervicală unde este formată din doi lobi laterali drept și stâng, dispuşi de-o parte și de alta a traheei, iar spre deosebire de celelalte vertebrate, la pisică lipseşte istmul ce leagă cei doi lobi. Principalii produşi de secreţie ai glandei tiroide sunt reprezentați de hormonii tiroidieni: tiroxina [T_4] şi 3,5,3' triiodotironina [T_3]. La aceştia se mai adaugă alţi hormoni rezultaţi prin deiodinarea hormonilor principali sub acţiunea deiodinazelor D1, D2 şi D3 cu formarea de 3,3,5' triiodotironina [rT_3], 3,5-T_2, 3,3'-T_2 sau 3',5'-T_2 care printr-o nouă deiodinare vor forma 3-T_1 şi 3'-T_1. Pentru a ajunge la această deiodinare trebuie parcurse anumite etape din cadrul sintezei hormonale, calea de transport, dar şi proteinele de tip carrier necesare la acest nivel. Odată ajunşi la nivel tisular, concentraţia fiecărui hormon va fi diferită în funcţie de situsul de legare dar şi de procesele de metabolizare pe care le vor urma.

Abstract

The thyroid gland is located in the cervical fascia were it is divided in two lateral lobes, right and left, disposed on both sides of the trachea, and unlike other vertebrates, the cat does not have an isthmus that connects the two lobes. The main products of secretion of the thyroid gland are represented by thyroxine [T_4] and 3,5,3 'triiodothyronine [T_3]. To these are added other hormones resulted from the deiodination of the principle hormones. This process is catalized by the D1, D2 and D3 deiodinase resulting 3,3,5' triiodothyronine [rT_3], 3,5-T_2, 3,3'-T_2 or 3',5'-T_2 which by further deiodination will form 3-3'-T_1 and T_1. To reach this deiodination must be followed certain steps in the hormon synthesis transport path, and it is important the present of the carrier protein. Once inside the tissue, the concentration of each hormone will vary depending on the binding site and the metabolic processes that will be followed.

1. Glanda Tiroidă

1.1. Filogenia și embriologia glandei tiroide

Alături de diferite aspecte funcționale, filogenia și embriologia glandei tiroide sunt interconectate cu tractul gastrointestinal astfel că atât glanda salivară, cât și cea gastrică este responsabilă de a concentra iodul, dar și de iodinarea tirozinei în prezența peroxidului de hidrogen.Tot la nivel gastrointestinal, iodul, indiferent de forma sa, organică sau anorganică, este absorbit la acest nivel în aproximativ 30 de minute [23].

Capacitatea glandei tiroide de a metaboliza și încorpora iodul în diferiți compuși organici se realizează larg în cadrul regnului vegetal și animal. Cu toate acestea, anatomia glandei tiroide diferă în cadrul claselor de vertebrate [23]. Deși a fost depistată prezența monoiodotirozinei și a diiodotirozinei la diferite specii de nevertebrate [moluște, crustacee, alge marine, anelide, insecte], țesutul tiroidian nu pare a fi prezent. O formă asemănătoare țesutului tiroidian, cu originea în regiunea ventrală a faringelui, a fost totuși observată la larvele amocoete. Această structură, prezentă doar la foma larvară a peștelui de nămol,

Petromyzon marinus [sea *lamprey]*, pare a se limita doar la stadiul larvar [22].

Epiteliul acestui țesut [endostyle] este capabil de realizarea procesului de iodinare și organificare. Sinteza hormonilor tiroidieni realizându-se la suprafața luminală a membranei apicale a celulelor care, după metamorfoză, vor deveni celule foliculare destinate formării foliculilor tiroidieni clasici [23].

Structura embriologică

Formarea embriologică a glandei tiroide se realizează printr-o evaginare a endodermului planșeului gurii primitive [stomatodeumului], dând naștere unui mugure numit tubercul tiroidian. Prin coborârea acestuia anterior de trahee, se alungește devenind canal, numit şi duct tireoglos. Dilatarea porțiunii distale a canalului îl transformă într-o formațiune masivă din care se dezvoltă cei doi lobi tiroidieni care vor fi ulterior despărțiți de un istm,dar a cărei prezență la pisici este absentă [Peterson] [17].

Spre deosebire de porțiunea distală, porțiunea proximală regresează dispărând astfel legătura dintre țesutul tiroidian și locul de origine [4].

În timpul procesului de alungire a ductului tireoglos, pe traiect, pot rămâne resturi tisulare. În plus, dezvoltarea glandei tiroide, aflată în strânsă legătură cu sacul aortic, favorizează apariția unor glande tiroide accesorii localizate în mediastin [la pisicile adulte]. Rar, acest tip de țesut este funcțional, astfel că secreția acestuia este insuficientă pentru menținerea stării metabolice eutiroide [4, 21].

Cordoanele țesutului epitelial, vor fi ulterior restructurate prin pătrunderea țesutului mezenchimal şi fragmentarea acestora în mici insule de celule, în care secreția va lua formă de coloid. După formarea coloidului, celulele rămân pe un singur rând și dau naștere foliculilor tiroidieni primari [4].

1.2. Anatomia și histologia

Reper anatomic

Din punct de vedere structural și anatomic, la pisici, glanda tiroidă este dispusă în fascia cervicală și este formată din doi lobi laterali, drept și stâng, situați de-o parte și de alta a traheei și spre deosebire de celelalte vertebrate, aceștia nu sunt separați de un istm, fiind dispuși caudo-lateral de laringe şi adiacent primelor inele traheale [15, 24].

Fiecare lob tiroidian are o lungime de aproximativ 1 cm, cu o lățime de 3-5 cm și 1-2 cm grosime. Dintre cei doi lobi, lobul tiroidian drept este situat mai sus decât cel stâng, care este situat mai caudal iar fiecare lob este așezat într-o capsulă distinctă ce poate fi detașată ușor de glandă [32, 27]. Ventral, glanda tiroidă este aderentă de trahee fiind acoperită de mușchii sternohioid și sternotiroidian cu a cărei terminații se află în contact intim [15].

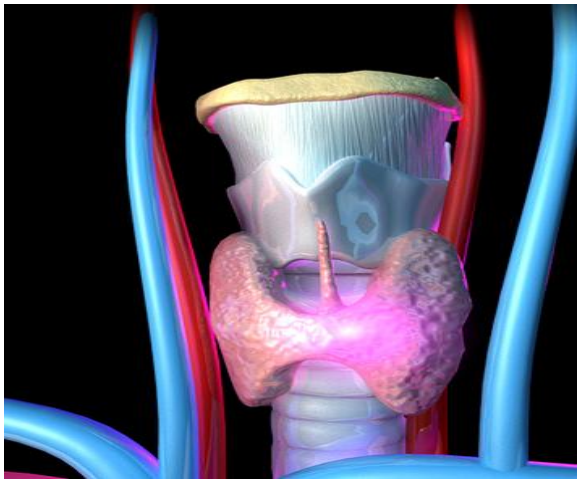

Figura 1. Glanda tiroidă [46]

Prezintă un desen lobular foarte fin, iar culoarea glandei este pală, crem-bronz. Foarte important de reținut este faptul că glanda eutiroidă nu este palpabilă la examenul fizico-clinic. Adiacent sau chiar în parenchimul glandei tiroide se află și glandele paratiroide, mici, care reglează nivelul calcemiei cu ajutorul secreției de parathormon [1, 15].

Histologia

Histologia glandei tiroide se încadrează într-un plan comun de organizare al glandelor endocrine ce cuprinde scheletul de susținere cu capsulă, trabeculi și stromă, un parenchim format din țesut epitelial secretor, o rețea trofico-funcțională și nervi [3].

Glanda tiroidă este înconjurată de o capsulă de țesut conjunctiv colagenos, dens și neregulat a căror septuri de susținere, formate dintr-o rețea de reticulină, împart glanda în lobuli neregulați [2, 9, 45].

Stroma sau *citoreticulul* glandei este constituit din fibre de reticulină și celule conjunctive. Celulele conjunctive sunt reprezentate de: *fibroblaste, plasmocite, histiocite* și *mastocite* [3].

Parenchimul este format din două tipuri de celule, sprijinite pe o foiță bazală, reprezentate de *celule secretorii foliculare*, principale în proporție de 90%, acidofile, cu rol în sinteza și

eliberarea hormonilor tiroidieni și *celule parafoliculare*, palid colorate, cu rol în sinteza și eliberarea calcitoninei [Figura 2] [3, 9,2].

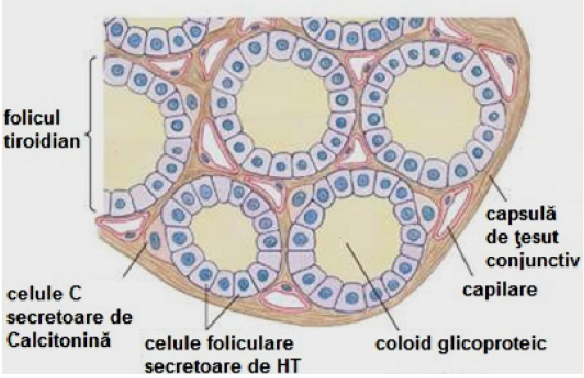

Figura 2. Foliculii tiroidieni şi celulele parafoliculare [33]

Foliculii tiroidieni

Foliculii tiroidieni sunt structuri sferice, veziculare ce reprezintă unitatea morfo-funcțională a glandei tiroide cu rol în sinteza și depozitarea hormonilor tiroidieni iodați. Aceștia derivă din evaginarea epiteliului faringean şi sunt învăluiți într-un epiteliu glandular format dintr-un strat de celule foliculare.

Diametrul lor atinge dimensiuni cuprinse între 30-300 µm. Morfologia foliculilor este dependentă de activitatea funcțională și de factorii morfo-patologici ai glandei. Centrul foliculilor este ocupat de un gel, numit coloid constituit din tiroglobulină iodată, o glicoproteină de ~630 kDa. Astfel că, în activitate, foliculii sunt intens acidofili, cu o cantitate coloidală redusă, mici și cu epiteliu înalt, iar în hipoactivitate dimensiunea foliculilor tiroidieni este asemenea coloidului, aflată în cantitate mare, cu epiteliu turtit [20].

Celulele foliculare

Asemenea foliculilor tiroidieni, morfostructura celulelelor foliculare este dependentă de faza secretorie, ele putând fi: pavimentoase, columnare, cubice și prismatice.

Astfel că în faza hipersecretorie, celulele devin columnare, cu o citoplasmă bogată în vacuole bazale și picături coloidale apicale, iar în hipoactivitate forma celulelor este scvamoasă. Citoplasma celulelor foliculare este bine reprezentată de un reticul endoplasmatic rugos [REr], complex Golgi, numeroși ribozomi liberi sau atașați, mitocondrii sub forma de tijă și lizozomi apicali [3,9]. Pe lângă acestea, în citoplasmă își fac prezența mucopolizaharidele neutre și acide, acestea formează grupările prostetice ce intră în constituția tiroglobulinei. Iar enzimele prezente la acest nivel sunt reprezentate de fosfataze și oxidoreductaze [2,3].

Veziculele apicale conținute de celulă sunt adaptate pentru transportul și eliberarea enzimelor și a tireoglobulinei în coloid [9].

Funcția celulelor foliculare pare a avea o dublă polaritate, astfel că de-o parte are rol în sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni iodați, activi, sub influența hormonului de stimulare a tireotropinei [TSH], eliberat de hipofiză, iar pe de cealaltă parte secretă coloidul [2, 3].

Celulele parafoliculare

Denumite și *celulele C,* celule de rezervă, enteroendocrine sau insulele Wollfler, celulele parafoliculare sunt voluminoase, palid colorate, ovale sau poliedrice. Ele fac parte din populația celulară a sistemului difuz neuroendocrin [DNES] și derivă din creasta neurală, avându-și originea în cea de-a patra pungă faringeală și sunt prezente singure sau în mănunchi printre celulele foliculare și foița [lama] bazală [3, 9].

Celulele C sunt prezente sub două forme, clare, sărace în granulații și întunecate, bogate în granulații, ce secretă calcitonina, hormonul polipeptidic hipocalcemiant. În citoplasmă sunt bine reprezentate mitocondriile, reticulul endoplasmatic rugos, aparatul Golgi și granulele secretorii [3, 9, 44].

Pe lângă calcitonină, mai sunt prezente somatostatina, peptid înrudit calcitoninei, dar și proteine a căror efect este de stimulare sau inhibare a secreției hormonilor tiroidieni. Prezența lor, deși abundentă la vârsta puberă, nu depășește 1% la vârsta adultă [45].

Rețeaua vasculară trofico-funcțională și inervația glandei tiroide

Rețeaua vasculară a glandei tiroide este reprezentată de artera tiroidiană cranială și artera tiroidiană caudală, ramuri ale arterei carotide comune. Totuși, unii autori, spre deosebire de alte specii de animale și oameni, susțin faptul că la pisici artera tiroidiană caudală lipsește [Birchard] iar suplimentarea

venoasă fiind asigurată de vena tiroidiană cranială și caudal [Figura 3].

Se mai poate observa, la nivelul suprafeței capsulare și între capsulă și parenchimul glandei, prezența unor vase sangvine mici [21].

La acest nivel, reglarea debitului sangvin este asigurată de arteriolele cu „perinițe" și de anastomozele arterio-venoase realizate în parenchimul acesteia [3].

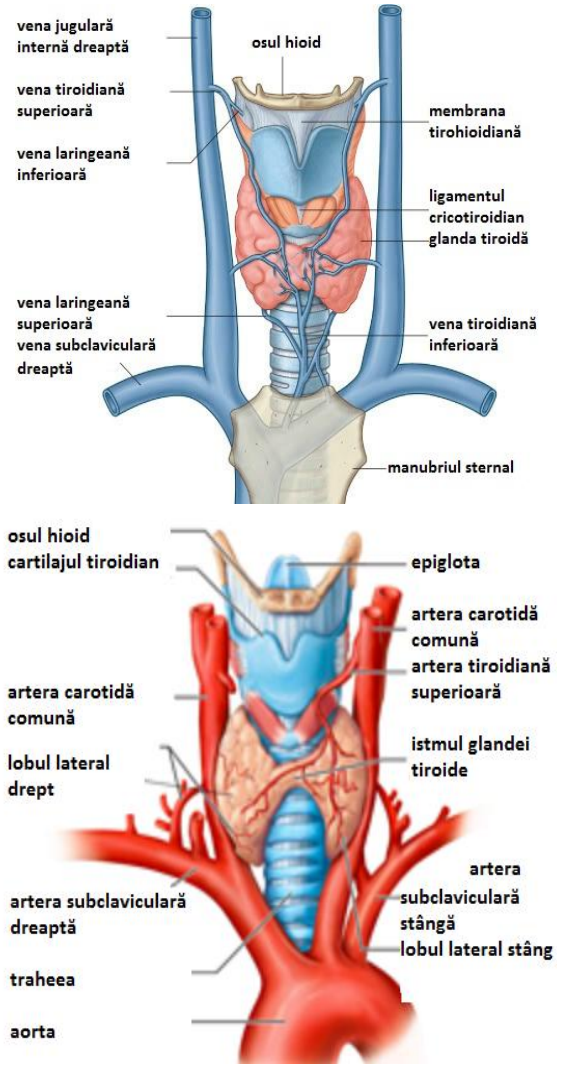

Figura 2 Vascularizaţia glandei tiroide [34, 36].

Inervația glandei tiroide este realizată de către sistemul nervos autonom, prin intermediul a două ramuri a căror fibre postganglionare provin din ganglionii cervicali superiori și inferiori, și fibre parasimpatice provenite din nervul vag.

Această inervație nu este responsabilă de secreția glandei tiroide, ci de fluxul sangvin [Figura 4].

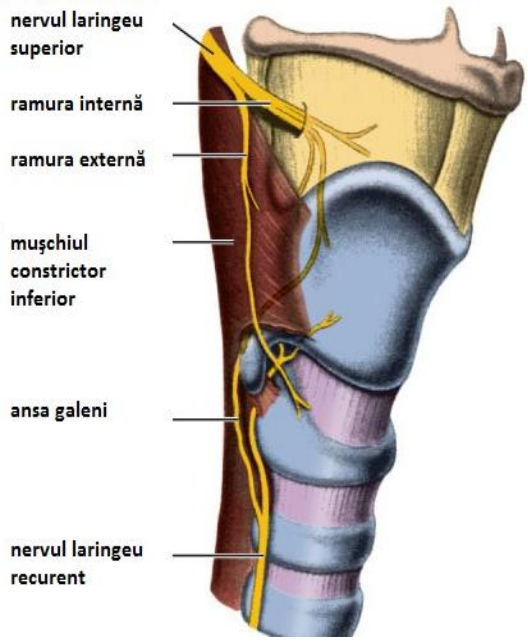

Figura 3 Inervaţia glandei tiroide [38]

2. Hormonii tiroidieni

Introducere

Cei doi hormoni principali secretaţi de glanda tiroidă sunt reprezentaţi de tiroxina şi triiodotironina. Tiroxina, denumită şi T4 este o 3',5',3,5-L-tetra-iodotironină, a fost izolată pentru prima oară sub formă cristalizată în 1914 de către Kendall, [în ziua de Crăciun, la aproximativ 100 de ani de la izolarea pentru prima dată a iodului, în 1911 de către Bernard Courtois] [Figura 5] [14, 6].

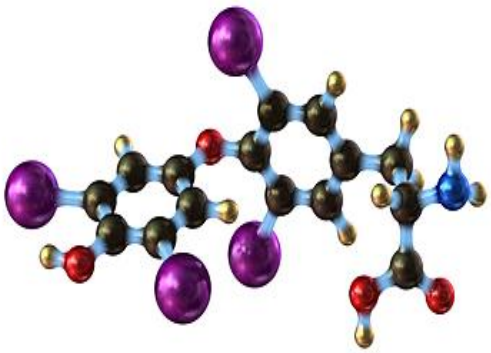

Figura 4 Tetraiodotironina [39]

Utilizarea în anii 40' a radioizotopilor şi a hârtiei cromatografice a dus la descoperirea altor compuşi pe bază de iod.

Astfel că, folosirea hârtiei cromatografice a dus la izolarea, în 1948, a unei alte iodotironine care a fost ulterior considerată a fi triiodotironina sau T3 [Figura 5].

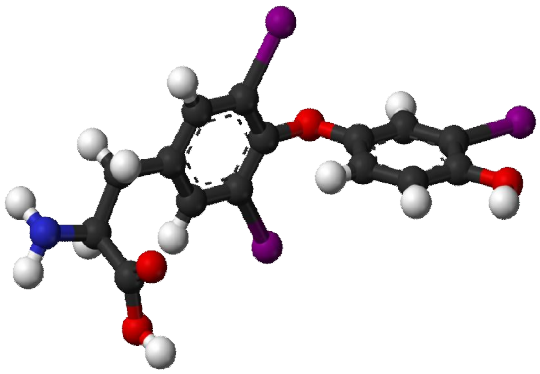

Figura 5 Triodotironina [32]

Doi ani mai târziu, T3, denumită şi 3',5,3-L-triiodotironina, este demonstrată ca fiind mai potentă decât congenerul său T4. Zece ani mai târziu alte tironine iodinate şi metaboliţi ai acestora se fac cunoscuţi prin intermediul tehnicilor analitice sofisticate care încep să apară. Interesul oamenilor de ştiinţă nu porneşte de la descoperirea şi izolarea acestor hormoni, ci de la întrebarea dacă glanda tiroidă exercită efecte hormonale asupra corpului, în special asupra metabolismului [14].

Descoperirea în 1966 a unei stimulări ale sintezei de acid ribonucleic [Tata şi Widnell] urmată de descoperirea diverselor situsuri nucleare specifice de cuplare ale hormonului T3 [Oppenheimer şi colab, 1972; Samuels şi Tsai, 1973] a dus la ipoteza că receptorii nucleari sunt responsabili de efectele hormonilor tiroidieni. Astfel că în 1986, au fost izolate două tipuri principale de receptori nucleari tiroidieni din două surse diferite [Weinberger şi col., Sap şi col., 1987].

În prezent, aceste două grupe sunt recunoscute ca făcând parte dintr-o superfamilie de receptori nucleari tiroidieni ce se cuplează cu anumite secţiuni specifice ale genomului [Jensen, 1991] [14].

Ceea ce se ştie cu siguranţă este faptul că efectele acestor hormoni sunt iniţiate de receptorii prezenţi în nucleul celular, dar ce rămâne încă necunoscut este site-ul ce stă la originea acestor efecte hormonale de natură tiroidiană. Izolarea hormonului T_3 alături de descoperirea afinităţii mai crescute a receptorilor nucleari pentru T_3 faţă de T_4, ne duce la prezumţia că hormonul tiroidian T_4 este un pro-hormon şi că hormonul T_3 este considerat hormonul activ principal al glandei tiroide. Un semn de întrebare îi este atribuit hormonului T_2, diiodotironina care pare a iniţia efecte asemănătoare hormonului T_3, dar la care nu se cunoaşte gradul de afinitate al receptorilor nucleari faţă de aceştia.

Aportul și importanța iodului în formarea hormonilor tiroidieni

Iodul, descoperit și izolat pentru prima oară de către chimistul francez Bernard Courtois în anul 1911, este un element nemetalic ce face parte din grupa halogenilor și are o importanță majoră în formarea produșilor de secreție ai glandei tiroide [29, 30, 40, 45].

Majoritatea iodului din dietă se găsește fie sub formă de iodură sau iod anorganic liber, fie legat de numeroși compusi organici de ce sunt legați covalent și eliberați după absorbție [43].

Dintre aceștia singura formă care nu va suferi modificări și care va fi absorbită nemodificată este iodura. Astfel că iodul aflat sub formă liberă și iodatul [IO_3] din suplimentele nutriționale vor fi reduse la iodură pentru a putea fi absorbit [15, 17, 29, 43].

Absorbția iodurii va fi realizată în stomac și intestinul subțire, în special duoden, iar biodisponibilitatea iodurii la acest nivel poate depăși 90% ajungând chiar 100% [16, 29, 43].

Transportul acesteia este asigurată de o proteină de transport de la nivelul mucoasei enterale, natrium-iodine-symporter [NIS], exprimată: la suprafața apicală a enterocitelor, cât și în membrana altor celule, în special în cea a celulelor foliculilor tiroidieni [29].

Activitatea acestei proteine se află sub influența hormonului hipofizar TSH și a celui hipotalamic TRH și este de 3-4 ori mai mare în țesutul tiroidian decât în alte țesuturi [30].

Imediat după absorbție, iodura este transportată în circulația sangvină cu ajutorul proteinelor serice [40].

Odată ajunși în plasmă timpul de înjumătățire al iodurii va fi de aproximativ 10 h, iar volumul de distribuție aproximativ egal cu 38% din greutatea corporală, majoritatea extracelular, dar cantități reduse ajungând și la nivelul oaselor și a globulelor rosii [16, 43].

Din cantitatea totală de iodură absorbită doar 1/3 va ajunge în celulele foliculilor tiroidieni, în special în citosol, unde se

acumuleze în cantități foarte mari, atingând valori de 40 de ori mai mari în citosol decât valoarea din plasmă.

Eliminarea iodurii se face în mare parte cu ajutorul glandei tiroide și a rinichilor.

Clearance-ul renal este reprezentat de 30-50 ml/min și pare a fi dependent de aportul de iodură și alți anioni. La șobolani, de exemplu, cantități mari de cloruri depresează clearence-ul iodurii, iar la oameni clearance-ul este dependent de filtrarea glomerulară.

Reabsorbția este pasivă și depresată de diureza osmotică. Restul de 2/3 va fi eliminată prin urină [90%] și fecale [10%] [16,43]. Datorită acestei căi de eliminare, urina poate reprezenta un bun parametru de depistare a aportului de iod la indivizii la care nu există simptomele unei afecțiuni suspectate.

Datorită acestei pierderi renale este necesară asigurarea unei cantităţi adecvată de iod în dieta animalelor. S-au încercat diferite metode de depistare a necesarului de iod/zi în dieta pisicilor, astfel că în 2006

The National Researche Council a propus ca în dieta pisicilor adulte să se asigure **1,4mg I/kg,** o cantitate de 4 ori mai mare decât cea propusă de The Association of American Feed Control Officials [AAFCO] în 2008, și anume **0,35 mg I/kg** pe dietă.

Într-un alt studiu realizat de K.J Wedekind și col. în 2009, pe 42 de pisici eutiroide hrănite exclusiv cu dietă uscată, au ajuns la concluzia că necesarul zilnic de iod pentru o pisică adultă este de **0,46 mg I/kg** [27].

Depăşirea semnificativă a cantităţii de iod duce la creşterea incidenţei hipertiroidismului, afecţiune apărută frecvent la pacienţii din specia felină, dar şi a bolilor tiroidiene autoimmune sau a cancerului tiroidian. Reversul acestuia, consumul dietei sărace în iod se va solda cu apariţia hipotiroidismului, frecvent asociată canidelor.

Elemente structurale şi de chimică fizică

Funcția principală a glandei tiroide este de a asigura și furniza cantitatea de hormoni tiroidieni necesari țesutului periferic. Ea este considerată o glandă unică în cadrul sistemului endocrin datorită faptului că poate stoca cantități foarte mari de hormoni tiroidieni ce pot asigura necesarul hormonal pentru o perioadă de până la trei luni. Activitatea acesteia începe o dată cu secreția hormonului de stimulare a tiroidei [TSH] produsă în tirotropinele adenohipofizei, care sub acțiunea hormonului de eliberare a tirotropinei [TRH], produs la nivelul hipotalamusului, va determina la nivelul glandei tiroide, în special, a foliculilor tiroidieni începerea sintezei și ulterior a secreției hormonilor tiroidieni [12, 24].

Deși prezent în cantitate foarte mică în organism, acesta joacă un rol foarte important asigurând buna funcţionare a glandei tiroide şi având ca rezultat sinteza și secreția de hormoni tiroidieni iodați necesari zilnic, dar și reglarea creșterii și dezvoltării [42,46].

În prezent au fost depistați patru tipuri de hormoni tiroidieni reprezentați de iodotironinele:

- tiroxina [T_4],
- 3,5,3' triiodotironina [T_3],
- 3,3,5' triiodotironina [rT_3] și
- 3,3' diiodotironina [Figura 6].

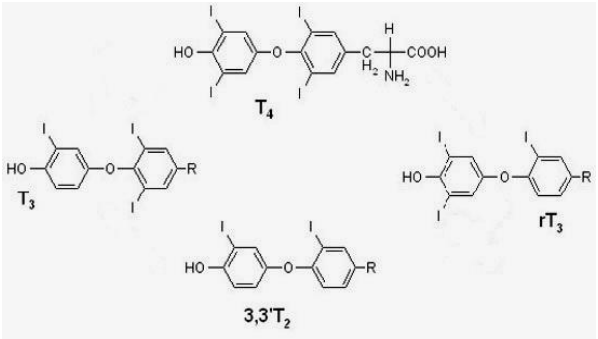

Figura 6 Tipuri de hormoni tiroidieni [42]

Deşi sunt produși în cadrul aceleiași glande, ei se găsesc în proporții diferite, T_4 reprezentând 93%, iar T_3 doar 7%.

Iodotironinele sunt molecule care acționează la nivelul tuturor celulelor organismului și sunt în mare parte supuse unui proces de deiodinare.

Deși prezent în cantitate mai mare, aproximativ 300 µg/zi, T_4 este considerat un prohormon, deoarece prin deiodinarea acestuia la nivelul celulelor țintă se formează T_3 care va fi de cinci ori mai potent decât congenerul său.

Pe lângă acesta, rT_3 este și el produs prin deiodinarea lui T_4 atât la nivel hepatic cât și renal [12, 20].

Datorită faptului că aceşti hormoni se sintetizează din reziduuri tirozinice naturale, partea amino a acestor molecule are o configuraţie L-izomerică, cu masa moleculară a T_4-ului de 777Da iar a T_3-ului de 651 Da [20, 12, 14].

Hormonii tiroidieni reprezintă singurele molecule din întregul organism care conţin iod, astfel că aproape toată masa moleculară a acestora este constituită din atomii de iod, care au cea mai mare masă moleculară dintre toate elementele din organism, urmat de seleniu ce reprezintă o parte esenţială a enzimelor implicate în procesul de deionizare a hormonilor tiroidieni [14, 42].

Grupările amino, carboxil şi hidroxil-fenolice sunt părţi ionizabile ale acestor molecule iar ionizarea grupărilor fenolice în diferite tironine vor avea o influenţă majoră asupra lipofilicităţii.

Aceste grupări fenolice sunt disociate în proporţie de 50% la un pH de 10 [pK 10], dar prezenţa unei singure molecule de iod pe inelul exterior al T_3-ului îi va reduce grupării fenolice pK la 8,45 iar cei doi atomi de iod de pe inelul exterior al T_4-ului vor reduce pK-ul grupării fenolice la 6,73 [Gemmill, 1955].

La un pH fiziologic, 80% din T_4 respectiv 10% din T_3 vor avea gruparea hidroxil-fenolică în formă ionizată ceea ce va determina diferenţe ale hidrofobicităţii între cei doi hormoni la un pH fiziologic [14].

Atât T_3, cât şi T_4 sunt molecule cu proprietăţi hidrofobe, iar datorită faptului că T_3 are o grupare fenolică ionizată în minus, acesta va fi mai hidrofob. La pH acid şi neutru T_4 şi T_3 prezintă o solubilitate redusă, însă la pH alcalin solubilitatea creşte, datorită creşterii ionizării terminalului fenolic al moleculei.

De exemplu, solubilitatea hormonului T_4 creşte în soluţii apoase de la 2,3 µM la pH 7 până la 4,5 µM la pH 9 şi la 260 µM la pH 11 [Schreiber şi Richardson, 1997].

Chiar dacă aceşti hormoni sunt solubili în substanţele injectable care au un pH alcalin, o dată ajunşi în corp se vor întoarce la un mediu neutru sau chiar acid crescându-le astfel caracterul hidrofob [14].

Coeficientrul de partiţie la pH fiziologic, între mediu fosfolipidic şi cel apos este de 12000 pentru T_4 şi 22000 pentru T_3 [Hillier, 1970] sau 17500 pentru T_4 şi 23500 pentru T_3 [Dickson şi col., 1987] [14].

2.1. Biosinteza hormonilor tiroidieni

Sinteza hormonilor tiroidieni se realizează în mai multe etape reprezentate de: captarea şi transportul iodurii, sinteza tiroglobulinei, oxidarea iodurii şi formarea iodorironinelor, cuplarea reziduurilor tirozinice, proteoliza tiroglobulinei şi eliberarea iodotironinelor [Figura 8].

2.1.1. Captarea si transportul iodurii [I^-]

Captarea iodurii reprezintă primul pas în formarea hormonilor tiroidieni și este urmat de transportul acestuia din fluidul extracelular în celulele foliculilor tiroidieni, acumulându-se în cantități mari în citosol, unde depăşesc valori de 20-50 de ori mai mult decât valorile circulatorii [24, 38, 16].

Transportul activ al iodurii se realizează cu consum de energie și este dependent de Na^+K^+ATP-aza, astfel că transportul a două molecule de sodiu duce la pătrunderea împotriva gradientului de concentrație a unei singure molecule de iodură în celula tiroidiană [21,23]. Procesul de captare se realizează în prezența unei proteine de transport [NIS-natrium iodide symporter] prezentă la nivelul membranei bazale a tirocitelor și codată de gena SLC5A5.

La oameni, NIS, este formată din 643 aminoacizi glicoproteici, iar afinitatea acesteia pentru iodură este mult mai mare decât cea pentru alți anioni organici ca bromidul sau clorura, datorându-se în mare selectivității mecanismului de transport.

Pe lângă prezența NIS-ului în glanda tiroidă, a mai fost identificată și în alte celule ce concentrează iodura, și anume: plexul coroid, glanda salivară [celulele ductale] și cea mamară aflată în lactație, mucoasa gastrică, citotrofoblast și sincițiotrofoblast.

Pe lângă moleculele de iodură, NIS va mai transporta pertcnetat [TcO_4^-], perclorat [ClO_4^-] și tiocianat [SCN^-]. Dintre aceștia, TcO_4^- este utilizat ca și element radioactiv în scanarea glandei tiroide, iar $KClO_4^-$ este un bun blocant

al procesului de captare a moleculelor de iodură. Buna funcționare a acestei proteine este asigurată de TSH.

Astfel că, transcripția genei este stimulată de TSH, iar pe lângă aceasta TSH prelungește timpul de înjumătățire a proteinei. Modificările acestei proteine va afecta procesul de captare a iodurii, astfel că absența acestuia este urmată de apariția hipotiroidismului și a gușei.

Studiile realizate în endocrinologia umană au dus la identificarea mutațiilor genei NIS în cadrul numeroaselor familii la care hipotiroidismul congenital sau deficitul procesului de transport era prezent.

Reducerea expresiei NID la oameni prezentă în adenomul și carcinomul tiroidian a concluzionat că acesta contribuie la pierderile de iodură la nivel de celulă tumorală, ce se prezintă sub forma unor noduli "reci" radioizotopici [16, 21].

O altă proteină ce aparține tireocitelor și care facilitează transferul mai departe a iodurii de la marginea apicală către lumenul folicular este pendrina [12, 30].

Aceasta este o glicoproteină membranară, puternic hidrofobă, care aparține familiei SLC26A și codată de gena SLC26A4.

Este localizată la nivelul membranei apicale, cu rol de transportor, la nivelul rinichilor, cu rol în reglarea metabolismului acido - bazic și la nivelul urechii interne, cu rol important în asigurarea potențialului endocohlear.

Mutațiile acestei gene se manifestă printr-o afecțiune autozomal recesivă, numită sindromul Pendrin și caracterizată prin surditate senzoneurală, gușă și deficit parțial al procesului de organificare. Principalul fenotip este surditatea sau deteriorarea auzului, pe când gușa se poate dezvolta pe perioada copilăriei [21, 23].

În ceea ce privește literatura, într-un studiu realizat pe două pisicuțe de 14 săptămâni, la care dominau semnele clinice întâlnite în hipoplazia tiroidiană congenitală, nu s-a putut dovedi dacă aceasta se datorează unei afecțiuni congenitale [posibil un sindrom Pendrin] sau ereditare, datorită faptului că în același cuib existau și alte pisicuțe, dar care s-au dezvoltat conform vârstei [26].

Prezenței iodurii în tirocite ca urmare a transportului activ din fluidul extracelular i se mai alătură și iodura generată sub acțiunea unei enzime numite iodtirozina dehalogenază de tip 1 [DEHAL1] sau iodtirozina deiodinază [IYD].

Transcripția acestei enzime este stimulată de AMPc [adenozin-monofosfat ciclic] care codează o proteină prezentă în membrana apicală a celulelor tiroide și care catalizează deiodinarea hormonilor tiroidieni MIT și DIT, fiind dependentă de NADPH-ul redus [nicotinamida-adenozin-dinucleotid-fosfat] cu afinitate mai mare asupra MIT.

Astfel că iodura eliberată prin acțiunea acestei enzime va fi imediat reconjugată cu cea mai nouă moleculă de tiroglobulină sintetizată. La acest nivel, de reconjugare, acționează medicamentele ce aparțin clasei de tiouree în care sunt incluse: metimazol, propiltiouracil și carbimazol având ca rezultat un deficit de iod intratiroidian [21].

Acest prim pas în formarea hormonilor tiroidieni este influențat de numeroși factori, dintre care cei mai importanți sunt: concentrația hormonului de stimularea tiroidiană [TSH sau tirotropina], concentrația hormonului de eliberare a tirotropinei [TRH] precum și concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni iodati [12].

2.1.2. Sinteza tiroglobulinei

Tiroglobulina, componenta majoră a sintezei hormonilor tiroidieni, este o proteină secretată în lumenul central al foliculilor tiroidieni.

La oameni, această glicoproteină are o masă moleculară de 660 kDa și este formată din două subunități având fiecare o greutate moleculară de 330 kDa conținând în medie între 100 şi 140 reziduuri tirozinice.

Tiroglobulina favorizează, pe baza aranjamentului spaţial, cuplarea anumitor iodotironine cu scopul formării hormonilor T_4 secretaţi în foliculi [8, 10, 11, 14].

Sinteza acestei proteine secretorii începe în ribozomi, ea este urmată de glicozilarea în cisterna reticulului endoplasmatic rugos și de translocarea în aparatul Golgi.

Aici, tiroglobulina este împachetată în vezicule secretorii și transportată prin exocitoză de la suprafața apicală a tirocitei în lumenul coloidal [10, 11, 24].

Pătrunderea iodurii la suprafața bazolaterală a membranei celulei foliculare este urmată de transportul ei în lumenul folicular. Moleculele de iodură difuzează prin celula foliculară și o părăsește la nivelul membranei apicale a acesteia prin intermediul pendrinei, transportor de iodură independent de sodiu, prezent de asemenea și în rinichi și creier. Pentru încorporarea moleculelor de iodură la rezidurile de tirozină este necesar ca aceste molecule să fie convertite într-o formă mai înalt oxidantă, iar acest pas este realizat sub influența unei tireopexidaze specifice tiroidei în prezența peroxidului de hidrogen.

Sursa peroxidului de hidrogen provine dintr-o reacție catalitică a oxidazei NADPH dependente de calciu, prezentă la marginea în perie a tireocitelor.

Tiroperoxidaza este considerată enzima cheie în formarea hormonilor tiroidieni și pare a cataliza atât reacțiile de iodinare, cât și cele de cuplare, alături de activarea iodurii.

Aceasta acoperă membrana marginii în perie de la suprafața apicală a celulei foliculare orientându-și domeniul catalitic spre lumenul follicular [10, 23, 24].

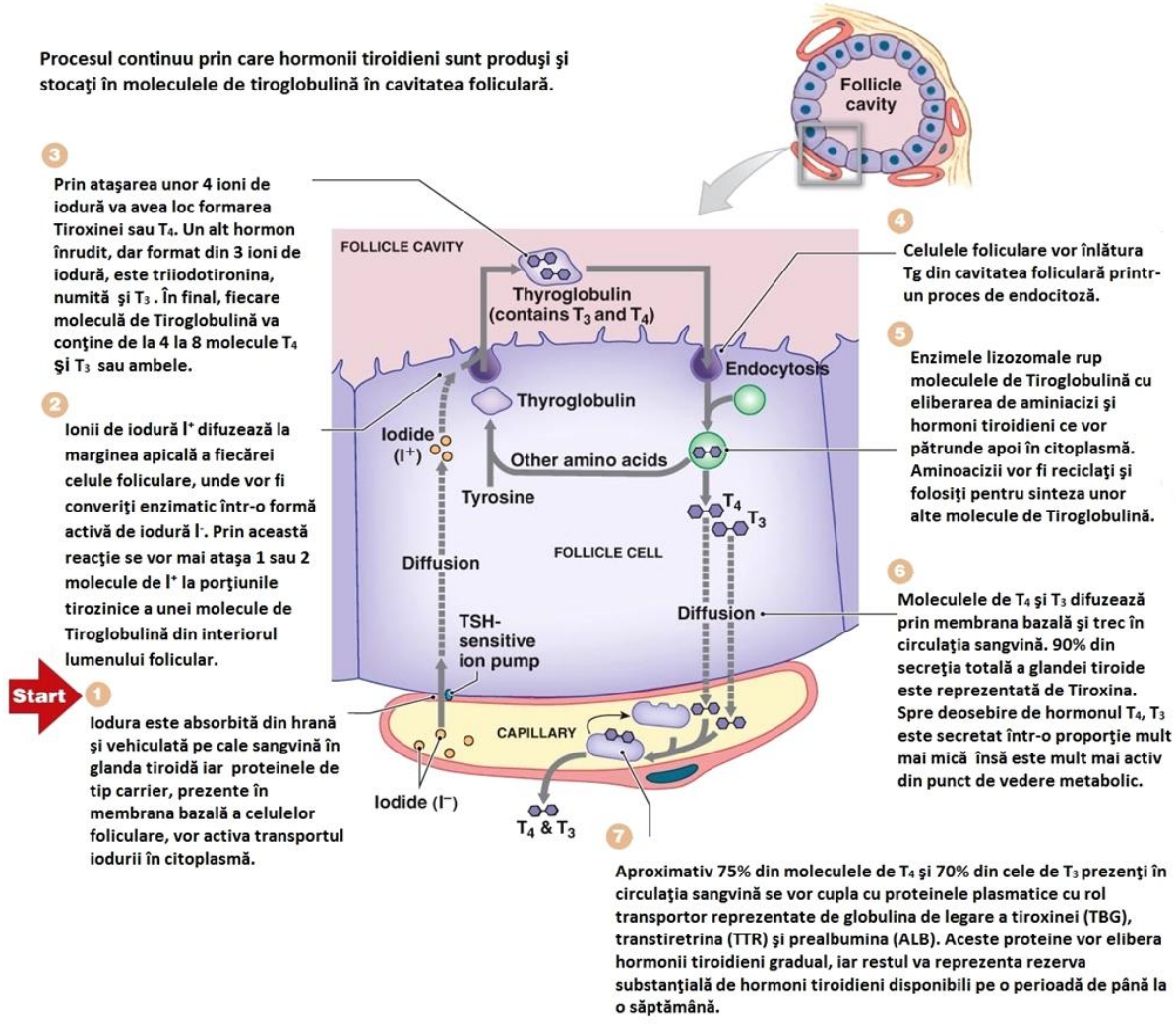

Figura 7. Sinteza hormonilor tiroidieni [41].

2.1.3. Oxidarea iodurii şi formarea iodotironinelor

Un al doilea pas realizat de-alungul acestui proces este oxidarea iodurii într-o formă mai activă de iod care la rândul lui va participa la iodinarea reziduurilor tirozinice ale tiroglobulinei.

Această reacţie are loc la marginea apicală a lumenul utilizând iodura depozitată la

acest nivel şi este catalizată de peroxidaza tiroidiană [TPO] în prezenţa iodului, a peroxidului de hidrogen şi a proteinei acceptoare de iod [tiroglobilina, Tg] cu formarea de monoiodotirozină [MIT] şi diiodotirozină [DIT]. TPO este dispusă la nivelul membrane apicale a celulei tiroidiene, ce prezintă în lumenul foliculare reziduuri de la una la 844 iar buna funcţionare a acestei enzime este dependentă de asocierea acesteia cu o grupare hem, feriprotoporfirina IX.

Înlăturarea grupării prostetice, blocarea sau absenţa ereditară din celulă a peroxidazei va reduce rata de formare a hormonilor la 0.

Aceasta este considerată antigenul microzomal tiroidian major, astfel că, enzima TPO recombinantă de origine umană este utilizată pentru detectarea anticorpilor microzomali antitirioidieni prezenţi în mod curent în serul pacienţilor afectaţi de tiroidita Hashimoto [8, 14].

Iodura de la nivel intracelular preluată din circulaţia sangvină şi legată în formă organică după câteva minute arată că, mai puţin de 1% din cantitatea totală de iod conţinută în glanda tiroidă este sub formă de iodură.

Astfel că sistemul de transport al iodurii necesită blocarea în această etapă, de cuplare organică. Aceasta se poate realiza prin administrarea de medicamente antitiroidiene cum sunt: Metimazol [SUA], Carbimazol [Felimazol, UK] și Propiltiouracil [8, 14, 16].

2.1.4. Cuplarea reziduurilor tirozinice

Etapă realizată la nivelul tiroglobulinei, denumită şi organificare, implică cuplarea a două reziduuri de DIT sau a unui reziduu de DIT cu unul de MIT [ambele realizându-se cu pierderi de alanină] ceea ce vor da naştere la hormonii tiroidieni activi tiroxina [T_4, 3,3,3'5'-tetraiodotironina] şi triiodotironina [T_3, 3,5,3'-triiodotironina]. Alături de T_4 şi T_3, prin cuplarea moleculelor de DIT cu MIT se poate forma şi T_3 reverse [T_3r sau 3,3'5-triiodotironina].

Acest proces de cuplare se realizează în prezenţa aceleiaşi peroxidaze care catalizează şi iodinarea astfel că şi acest proces poate fi blocat prin administrarea de compuşi ca tioureea, tiouracilul, sulfonamidele şi alţi compuşi [12, 14, 16].

2.1.5. Proteoliza tiroglobulinei şi eliberarea iodotironinelor

Tiroglobulina este cea mai abundentă proteină prezentă în glanda tiroidă. În lumenul folicular poate atinge o concentraţie de până la 200-300g/L având ca rol principal asigurarea unui rezerve polipeptidice pentru sinteza şi stocarea hormonilor tiroidieni.

Lanţurile polipeptidice ale tiroglobulinei nesintetizate ce pătrund în lumenul reticulului endoplasmatic rugos [RER] vor fi supuse unui proces de glicozilare, dimerizare urmate de transferul în aparatul Golgi unde vor fi din nou supuse unei glicozilări terminale [8, 16].

Endocitoza tiroglobulinei este o etapă realizată în funcţie de numeroşi factori, ca: substratul de iodură, activitatea enzimelor ce catalizează formarea hormonilor, concentraţia şi proprietăţile fizico-chimice ale Tg. Moleculele de Tg recent transportate în lumenul folicular cu un conţinut normal sau redus de hormoni vor coexista cu Tg vechi prezentând până la 6-8 reziduuri hormonale [8, 16].

Eliberarea hormonilor tiroidieni din molecula de tiroglobulină se realizează sub controlul hormonului TSH şi implică endocitoza unor picături de coloid.

Membrana apicală plasmatică emite pseudopode în lumenul folicular dând naştere unor vezicule numite picături coloidale care îşi vor elibera conţinutul în lizozomi. Formarea acestor pseudopode este una din primele efecte date de acţiunea hormonului STH asupra glandei tiroide şi se realizează doar la câteva minute de la administrarea acestuia.

Activarea acestui proces de endocitoză, numit şi macropinocitoza se realizează prin activarea cascadei de AMP ciclic sub acţiunea STH [8,16].

Tot sub influenţa STH, are loc proteoliza conţinutului picăturilor de coloid. Acest proces este realizat de către enzimele digestive ale lizozomilor / fagozomilor tirocitelor polarizate.

Cu eliberarea hormonilor: MIT, DIT, T_3 şi T_4 MIT şi DIT, care chiar dacă sunt deja formate, nu vor părăsi glanda tiroidă. Acestea vor fi metabolizate selectiv de către deiodinazele tiroidiene în tirozine şi iod care vor fi mai departe reciclate în coloid, iar iodura

pentru a nu se pierde, este eliberată şi se va reîncorpora în rezerva intratiroidiană de iodură.

Enzima responsabilă de această deionizare este o flavoproteină dependentă de NADPH a cărei masă moleculară este de aproximativ 42 kDa şi recent identificată ca DAHAL. Datorită acestei flavoproteine ajunsă în tiroidă din circulaţia sangvină, în fiecare zi la nivelul glandei se formează aproximativ de 3-5 ori mai multă iodură. Această reciclare de iodură este evidentă la pacienţii cu mutaţii ale acestor gene de DAHAL unde iodotirozinele sunt lipsite de deiodinare [8, 16].

Există trei tipuri de deiodinaze, dintre care deiodinaza de tip I [D1] şi deiodinaza de tip II [D2] care sunt prezente în glanda tiroidă şi deiodinează aproximativ 10% din hormonii T_4 şi T_3. Însă acest procent de deiodinare intratiroidiană creşte atunci când este stimulată hormonal de TSH. Al treilea tip de deiodinază [D3] este prezent la nivelul creierului [16, 26].

Tot la nivel intratiroidian, pe lângă T_4 şi T_3, glanda tiroidă prin conversia hormonului T_4 mai eliberează un alt hormon denumit T_3 revers sau 3,3'5'-T_3.

2.1.6. Stocarea tiroglobulinei

Moleculele de tiroglobulină prezente în lumenul folicular se acumulează în concentraţii de 0.3-0.5 mM.

Acest proces este încă necunoscut dar se pare că extracţia de apă şi Ca^{++} ar avea un rol în concentrarea de Tg. Datorită capacității sale de a stoca cantități mari de hormoni, glanda tiroidă este considerată unică în cadrul sistemului endocrin.

Concentraţia proteică a acestei molecule poate ajunge la animale până la 600 mg/L, iar la sfârșitul procesului de sinteză a hormonilor tiroidieni, fiecare moleculă de tiroglobulină va conține aproximativ 30 de molecule de tiroxină și doar o cantitate redusă de triiodotironină.

Aceștia vor fi stocați în foliculi într-o cantitate destul de mare astfel încât să asigure cantitatea de hormoni tiroidieni necesari pe parcursul a 2-3 luni.

Astfel că, atunci când sinteza de hormoni încetează, efectele fiziologice caracteristice unui deficit hormonal nu vor fi observate decât după câteva luni [8,16].

2.1.7. Concentraţia plasmatică şi distribuţia prin ţesuturi

Efectele hormonilor tiroidieni sunt dependente de concentraţia acestora la nivelul ţesuturilor periferice precum şi de receptorii hormonilor tiroidieni nealteraţi din nucleii celulelor.

Datorită faptului că hormonii tiroidieni ce pătrund în celulă sunt liberi, ei sunt cei responsabili de activitatea hormonală şi nu cei legaţi de proteinele plasmatice.

În condiţii fiziologice normale, modificările hormonilor liberi sunt ajustate prin stimularea sau supresia dată de secreţia şi eliminarea hormonilor [14, 20, 27].

Concentraţia serică de hormoni tiroidieni este menţinută la un nivel proporţional cu concentraţia proteinelor carrier şi sunt responsabili de menţinerea unei rezerve adecvate de hormoni extratiroidieni. Iar în lipsa acestor proteine rezerva extratiroidiană de hormoni tiroidieni va fi semnificativ redusă sau chiar epuizată, urmând ca în următoarele ore secreţia tiroidiană să înceteze.

Concentraţia plamatică circulantă de origine tiroidiană este reprezentată în principal de T_4 şi T_3 din care mai puţin de 0.05% din T_4 şi sub 0.5% din T_3 circulă liber, nelegat de proteinele plasmatice. Această concentraţie liberă este menţinută constantă de către sistemul reglator de tip feedback ce funcţionează paralel cu aportul tisular al acestor hormoni.

Astfel că, T_4 ajunge la nivel plasmatic direct din foliculii tiroidieni, pe când T_3 este rezultatul deiodinării T_4-ului la nivelul ţesuturilor periferice. Pe lângă aceştia, şi alte iodotironine îşi fac simţită prezenţa, însă într-o concentraţie infimă [14, 21].

În ceea ce privesc vertebratele, concentraţia plasmatică totală de T_4 [T_4t] şi T_3 [T_3t] este de ordin nanomolar [nM] fiind cuprins între 35 nM şi 148 nM la T_4 şi între 3,5 nM şi 76 nM la T_3.

În ceea ce priveşte concentraţiile libere de T_4 şi T_3 acestea sunt exprimate în picomoli [pM] astfel că T_4 liber [T_4l] şi T_3 liber [T_3l] este cuprins între 2-600 pM, respectiv 1-492 pM [Tabelul 1] [14]

Tabelul 1

Concentraţiile totale şi libere ale hormonilor T_4 şi T_3 la diferite specii de animale
[sinteză după Hulbert; 14]

Vertebrate	Specia	T_4 total [nM]	T_3 total [nM]	T_4 liber [pM]	T_3 liber [pM]	Sursa
Şoarece	Mus musculus	18,9-61,0	0,4-1,7	14,1-15,7	7,6	Palha şi col., 1994
Şobolan	Rattus norvegicus	6-80,0	0,2-1,4	15,0-67,0	5,0-16,0	Weirich şi col., 1987
Pisică	Felis domesticus	22,0-26,0	-	15,0-24,8	-	Mooney şi col., 1996
Câine	Canis familiaris	25,0-48,8	0,4-1,5	19,0-22,0	-	Peterson şi col., 1997
Cal	Equus domesticus	8,6-34,8	1,0-1,2	11,6	2,1	Messer şi col., 1995
Om	Homo sapiens	60-140	1-3	10-25	2-8	Franklzn şi col., 1985

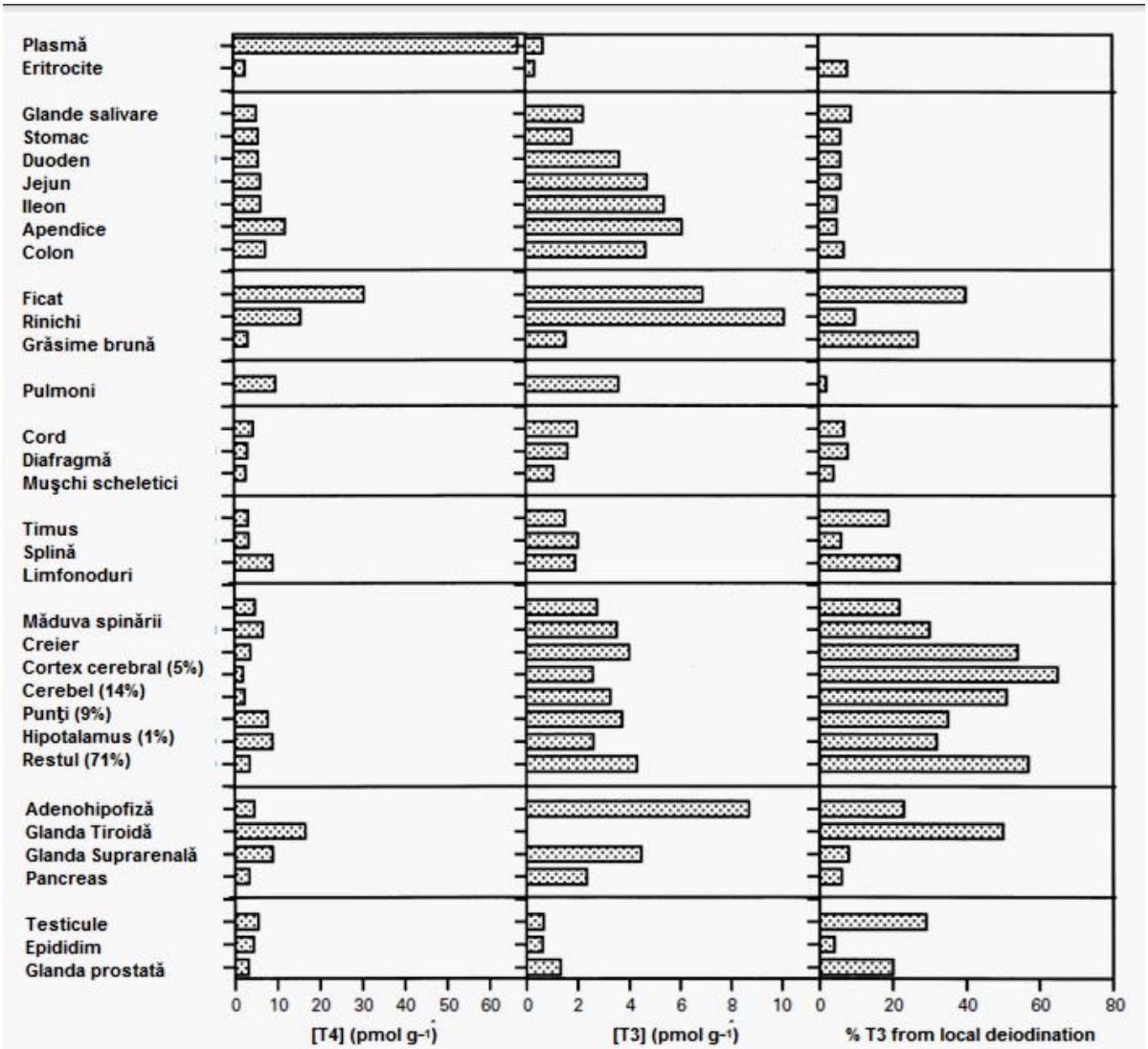

Figura 8. Distribuţia tisulară a T_4 şi T_3 [13].

Deşi sunt puţine valori ale acestor hormoni, este cunoscut faptul că aceste concentraţii hormonale diferă în funcţie de specie, de condiţiile fiziologice dar şi de repartizarea tisulară [Figura 9].

De exemplu, concentraţiile plasmatice ale T_4t tind să crească de la amfibieni la reptile, păsări, mamifere. În ceea ce priveşte concentraţia de T_3t creşterea lor se face de la amfibieni la reptile, mamifere şi păsări [14, 27].

Fenomenul de cuplare proteină-hormoni tiroidieni este bine cunoscut în sfera umană unde se cunosc trei proteine de cuplare principale reprezentate de globulina de cuplare

a tiroxinei [TBG], transtiretrina [TTR sau prealbumina] şi albumina [ALB].

În plus hormonii tiroidieni mai pot cupla şi cu lipoptoteinele plasmatice [14].

Concentraţia totală a hormonilor este puternic influenţată de prezenţa acestor proteine de cuplare precum şi de afinitatea acestora faţă de T_4 şi T_3. Astfel că afinitatea acestora diferă în rândul vertebratelor pentru transtiretrina care are o afinitate mai crescută pentru T_3 la păsări pe când la mamifere situaţia se schimbă având o afinitate mai mare pentru T_4 şi nu pentru T_3 [14, 27].

Afinitatea hormonilor este diferită în funcţie de tipul proteinei, însă în ciuda faptului că atât T_4 cât şi T_3 au acelaşi grad de afinitate faţă de TBG, TTR şi ALB, dar mai redus faţă de T_3 comparativ cu T_4 [Tabelul 2].

Astfel că, TBG cuplează în proporţie de 65 cu T_4 şi 80% cu T_3, TTr în proporţie de 15% T_4 şi 9% T_3, iar ALB transportă 20% din T_4 şi 11% din T_3.

Tabelul 2
Afinitatea hormonilor T_4 şi T_3 pt. proteinele plasmatice [sinteză dupa Hulbert] [14].

Proteine plasmatice	Afinitatea T_4 şi T_3
TBG	Ridicată
TTR	Intermediară
ALB	Scăzută

Se estimează că din 30 000 de molecule de ALB doar una este cuplată cu T_4, o moleculă de TTR din 300 este cuplată şi una din cele trei molecule de TBG [Tabelul 3] [14,20].

Tabelul 3
Proprietăţi şi parametrii metabolici ai principalelor proteine de legare ai hormonilor tiroidieni [sinteză după Refetoof] [20]

Proteina carrier	TBG	TTR	ALB
Greutate moleculară	54	55	6
Structură	monomer	tetramer	monomer
Conţinut în carbohidraţi [%]	20	-	-
Numărul locurilor de legare pentru T4 şi T3	1	2	câteva
Concentraţia serică mg/L	16	250	40,000
Distribuţia în ser-T4 [%]	75	20	5
Distribuţia în ser-T3 [%]	75	<5	20
Timpul de înjumătăţire	5	2	15
Rata de degradare [mg/zi]	15	650	17,000

La câine şi la pisică afinitatea faţă de aceste proteine transportoare este diferită.

Câinele prezintă o afinitate crescută faţă de TBG şi scăzută faţă de TTR şi ALB, pe când pisicile nu par să aibă afinitate crescută pentru TGB ci pentru TTR. Afinitatea crescută faţă de proteinele plasmatice a T_4 face ca rata clearance-ului metabolic să scadă iar timpul de înjumătăţire să crească. Timpul plasmatic de înjumătăţire a T_4t la câine este de 10-16 h spre deosebire de oameni unde e de 7 zile [5, 6, 7].

Existenţa celor trei tipuri de proteine de cuplare oferă organismului o oarecare siguranţă care a fost observată în câteva cazuri documentate unde lipsa unei astfel de proteine nu a avut repercursiuni negative asupra organismului. Controlul concentraţiilor plasmatice ale T_4 este asigurat de secreţia adeno-hipofizară de TSH. La oameni peak-ul de TSH se înregistrează pe timpul nopţii, iar limita inferioară se observă după-masa târziu. Singurele specii la care secreţia de TSH este diurnă sunt: şobolanii, amfibienii şi peştii [14, 20].

În general, concentraţiile plasmatice a acestor hormoni sunt mai puţin labile comparativ cu alţi hormoni, iar modificările plasmatice sunt, de cele mai multe ori, rezultatul modificării proteinelor de cuplare şi nu a modificărilor de la nivel tiroidian.

Aceste proteine plasmatice joacă un rol important în stocarea hormonilor tiroidieni ce vor acţiona sub forma unui sistem tampon atunci când glanda tiroidă prezintă modificări patologice.

Obregon şi col. [1981] a observat prin tiroidectomia unor şobolani că, concentraţiile plasmatice de T_4 şi T_3 au scăzut dramatic în

proporţie de 96 - 98% pe când concentraţiile de T_4 şi T_3 de la nivelul creierului, cordului şi muşchilor au scăzut doar în proporţie de 50% [14].

Se ştie faptul că, atât T_4 cât şi T_3, se leagă la un anumit număr de proteine celulare, iar Oppenheimer, Schwartz şi Surks [1974] estimează că mai puţin de 15% din T_3 tisular se leagă la receptorii nucleari specifici, cu excepţia celor din adenohipofiză unde acesta atinge un procent de 50%. Nu se ştie în ce procent T_4 şi T_3 extranuclear se leagă la proteinele extranucleare. Aceste locuri de legare extranucleare sunt localizate în membrana plasmatică, în mitocondrii şi în citosol, majoritatea având afinitate crescută pentru T3 [14, 20].

Odată ajunşi intracelular, T_4 şi T_3 vor suferi numeroase transformări metabolice, iar una dintre cea mai importantă transformare a hormonilor tiroidieni este deiodinarea. Din totalul de T_4, în proporţie de 80% va fi supus procesului de deiodinare rezultând T_3 şi T_3r iar restul de 20% va urma alte căi de metabolizare, printer care: conjugare, dezaminare, decarboxilare şi degradare oxidativă. În ceea ce priveşte T_3, acesta va fi metabolizat prin aceste căi alternative în proporţie de 56%. Sediul acestor procese fiind reprezentat de rinichi şi ficat. T_3 rezultată este o iodotironină mult mai activă biologic decât T_4 [de 3,4 ori] în special datorită unei afinităţi mai crescute a acestuia pentru receptorii nucleari pentru T_3 [14, 20, 27].

Monodeiodinarea hormonului T_4 implică înlăturarea unei molecule de iod fie de la inelul extern [fenolic], fie de la inelul intern [tirozil] cu producerea de T_3 şi T_3 revers. Aceste două molecule pot fi în continuare deiodinate cu obţinerea a trei tipuri de iodotironine 3,5-T_2, 3,3'-T_2 sau 3',5'-T_2 care printr-o nouă deiodinare formează 3-T_1 şi 3'-T_1 [Figura 10]. Ultimele putând fi convertite în tironine lipsite de iod [14,27].

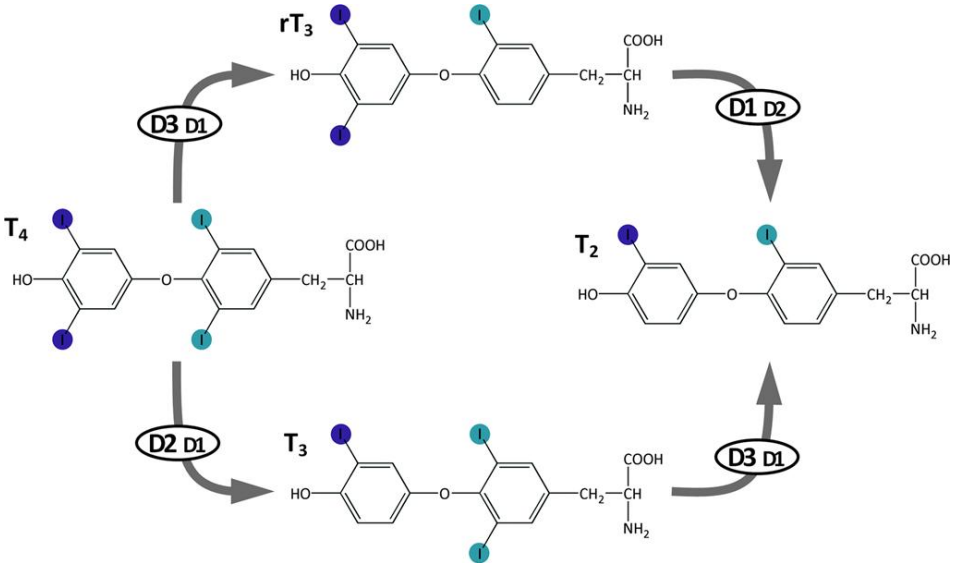

Figura 10. Monodeiodinarea tiroxinei sub acţiunea deiodinazelor D1, D2 şi D3 [35].

Inactivarea acestor hormoni se realizează sub acţiunea a trei tipuri de deiodinaze, D1,D2 şi D3 diferenţiate de cinetică şi cale de deiodinare, însă putând fi indentificate cu ajutorul ADNc al acestora.

Fiecare tip din cele trei pare a conţine un reziduu de selenocisteină la situsul activ al enzimei, seleniul având importanţă majoră în determinarea eficacităţii catalitică. Pentru o bună activitate, cele trei tipuri enzimatice necesită prezenţa unor tioli citosolici.

Ele posedă afinitate diferită faţă de substrat dar şi faţă de celelalte tipurile de iodotironine. Deiodinazele sunt enzime de cuplare membranară, localizate pe fracţiunea microzomală a ţesuturilor, sugerând o localizare la nivelul reticulului endoplasmatic sau a membranei plasmatice [14, 21, 27].

Localizarea celor trei deiodinaze este diferită, astfel că D1 este prezent în aproape toate ţesuturile dar cu activitate specifică în ficat, rinichi, glandă tiroidă şi sistem nervos central. La nivelul rinichilor, D1 este localizat pe membrana plasmatică bazolaterală a celulelor tubului contort proximal, pe când în ficat este prezent în reticulul endoplasmatic. Acesta, este capabil de ambele tipuri de deiodinare, a inelului extern dar şi a celui intern. Totuşi, activitatea acestei enzime este inhibată de agenţii medicamentoşi antitiroidieni ca: Propiltioruracil, Metimazol [14].

A doua deiodinază, D2 a fost localizată în sistemul nervos central, ţesut adipos brun, adenohipofiză şi placentă dar spre deosebire de D1, aceasta produce deiodinarea doar a inelului extern, însă are o afinitate mai crescută faţă de T_4 şi nu este inhibată de acţiunea agenţilor antitiroidieni Aceasta este localizată pe membrana plasmatică din cortexul cerebral. Tu şi col. observă în situ, că la nivelul hipotalamusului şi a hipofizei, distribuţia deiodinazei este neuniformă, însă pare a se concentra în tanicite, adică în celulele gliale localizate în podeaua şi peretele lateral al celui de-al treilea ventricul a cărei procese citoplasmatice lungi se extind până în neuropilul adiacent hipotalamusului şi a eminenţei mediane unde sunt associate intim cu axonii terminali şi vasele sangvine [14].

Următoarea deiodinază, D3, este prezentă în sistemul nervos central dar şi în placentă unde realizează deiodinarea inelului intern. Nici acesta nu este inhibată de agenţii antitiroidieni.

Toate cele trei deiodinaze par a fi înrudite, iar distribuţia lor tisulară diferă între speciile vertebrate, însă se ştie faptul că ele reprezintă o parte integrală a axei tiroidiene şi sunt influenţaţe de statusul glandei tiroide.

Acestea sunt implicate şi în procesul de autoreglare a hormonului T_3 la nivel celular din timpul perioadelor în care concentraţia plasmatică a hormonilor tiroidieni este alterată, în special la nivelul creierului [14,27].

Prezenţa deiodinazelor intracelular atestă faptul că majoritatea hormonilor T_3 rezultă din deiodinarea T_4-ului. Însă o proporţie de 55% din T_3 circulant provine din glanda tiroidă, unde un procent semnificativ este produs prin deiodinarea intratiroidiană a hormonului T_4 sub acţiunea deiodinazei D1 proprie tiroidei, iar restul de T_3 va avea provenienţă renală şi hepatică [14].

Importanţa T_3-ului provenit din deiodinarea celulară locală este reprezentată de T_3 provenit în proporţie de 2-4% din pulmoni şi muşchi scheletici şi de 65% din cortexul cerebral. În ceea ce priveşte concentraţiile totale şi libere ale hormonilor circulaţi, acestea pot fi alterate de o serie de factori farmacodinamici şi farmacocinetici [Tabelul 4].

Glucocorticoizii şi acidul salicilic scad concentraţia plasmatică a T_4t, dar nu afectează componenta liberă de T_4. Diferenţele de rasă determină deviaţii ale limitelor de referinţă în cadrul unei populaţii de canide. În general, rasele de talie mică au o concentraţie de T_4t mai mare decât cei aparţinând raselor de talie mare. Concentraţii scăzute de T_4t s-au înregistrat la Whippet şi rasele nordice, iar la Greyhound atât concentraţia de T_4t cât şi cea de T_4 liber este redusă [9].

Tabelul 4
Factorii ce modifică valorile normale de T4, T4 liber, T3 [14,17].

Vârsta,	
- sub 3 luni	**Crește**
- peste 6 ani	**Scade**
Dimensiunea corpului	
- sub 10 kg	Crește
- peste 30 kg	Scade
Obezitate	Crește
Slăbirea/ajunarea	Scade T_4, nici un efect asupra T_4 liber
Exerciții intense	Crește T_4, scade TSH, nu afectează T4 liber
Gestația	Crește T_4
Boli concurente	Scade T_4 total și liber, depinzând de boală TSH poate crește sau scădea
Medicamente	
-Carprofen	Scade T_4 și T_4 liber
- Glucocorticoizi	Scade T_4 și T_4 liber
-Furosemid	Scade T_4
- metimazol	Scade T_4 și T_4 liber
- fenobarbital	Scade T_4 și T_4 liber
- fenilbutazonă	Scade T_4
- progestageni	Scade T_4
- propiltiouracil	Scade T_4 și T_4 liber
- sulfamide	Scade T_4 și T_4 liber
Aport exogen de iod	Dacă este excesiv, scade T_4 și T_4 liber,
Autoanticorpi tiroidieni	Crește sau scade T_4

Concentraţiile hormonilor liberi şi cuplaţi sunt influenţate şi de aportul de hrană crescându-le valorile după hrănire şi atingând peak-ul după aproximativ 60 de minute. Creşterea este sporadică pentru T_3 în comparaţie cu cea a T_4. Atât în deprivarea de hrană, cât şi în bolile non-tiroidiene, concentraţiile plasmatice a hormonilor tiroidieni se reduc, în special cea a T_3, dar nu şi cea a T_3 revers care va creşte. La pisici, bolile non-tiroidiene scad semnificativ concentraţia plasmatică de T_4 total nemodificând concentraţiile de T_4 liber [14,21].

Creşterea plasmatică de T_4t este realizată în timpul gestaţiei datorită creşterii nivelului sangvin de TBG, în schimb T_4 liber rămâne nemodificat. Lachiver şi Petrovic au observant o creştere a T_4t la şoareci în cazul expunerii la temperature joase, acesta fiind considerat un răspuns homeostatic cu scopul de a menţine un nivel constant de T_4 [14].

Concluzii

Produşii de secreţie ai glandei tiroide au o importanţă majoră în menţinerea homeostaziei, astfel că sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni, concentraţiile acestora de la nivel plasmatic precum şi aportul lor tisular sunt din tot mai mult studiaţi.

Bibliografie

1. **Birchard, S.J.** [2006]. Thyroidectomy in the cat, Clin Tech Small Anim Pract 21:29-33
2. **Brezovan, D.** [2011]. Glandele endocrine: Glanda tiroidă, Histologie şi Embriologie, note de curs, pag. 121-123, Timişoara, *RO*
3. **Botărel, S., Cotea, C., Gaboreanu, M.** [1982]. Sistemul endocrin, Tiroida, Histologie şi embriologie, ed. Didactică şi Pedagogică, pag. 167-170, Bucureşti, RO
4. **Broome, R.M.** [2006]. Thyroid Scintigraphy in Hyperthyroidism, Clin Tech Small Anim Pract 21:10-16
5. **Bruyette, D.** [2013]. Canine Hypothyroidism http://www.veterinarydiagnosticinvestigation.com/Veterinary_Diagnostic_Investigation_and_Consultation/Continuing_Education_files/Canine%20Hypothyroidism%20Feb%202012.pdf, [acc 23.11.2014]
6. **Bruyette, D.** [2013]. Feline Hyperthyroidism http://www.veterinarydiagnosticinvestigation.com/Veterinary_Diagnostic_Investigation_and_Consultation/Continuing_Education_files/Feline%20Hyperthyroidism%20Feb%202013.pdf, [acc. 23.11.2014]
7. **DeClementi, C.** [2001]. Acute Thyroid Hormone Supplement Overdosage http://aspcapro.org/sites/pro/files/oxbrief_0601.pdf, [acc. 25.11.2014]
8. **DeRuiter, J.** [2001] Thyroid Hormone Tutorial: The thyroid and thyroid hormones, Endocrine Pharmacotherapy Module: Thyroid Section, http://www.auburn.edu/~deruija/endo_thyroidintro.pdf, [acc. 3.10.2014]
9. **Gartner, P.L, Hiatt, J.J., Strum, M.J.** [2003]. Endocrine System, Cell Biology and Histology, 4th edition, ed. Lippincott Williams & Wilkins, pag. 177-178, Philadelphia, USA.
10. **Goodman, M.H.** [2002]. Thyroid gland, Basic Medical Endocrinology, 3rd edition, ed. AP, pag. 79-91
11. **Gregory, B.D., Neelis, A.D.** [2014]. Thyroid Scintigraphy in Veterinary Medicine, Semin Nucl Med 44:24-34
12. **Guyton, A.C., Hall, E.J.** [2006]. Thyroid Metabolic Hormones, Textbook of Medical Physiology, 11th edition, ed. Elsevier Saunders, pag. 931-934
13. **Herrtage, M.E.** [2000]. Diseases of the endocrine system, Textbook of small animal medicine, ed. W. B. Saunders, pag.534-537, London, UK
14. **Hulbert, A.J.** [2000]. Thyroid hormones and their effects: a new perspective, Biol Rev Camb Philos Soc., 75[4]:519-631.
15. **Lee, H.J., Anzai, Y.** [2013]. Imaging of Thyroid and Parathyroid Glands, *Seminars in Roentgenology* 48:1:87-104
16. **Miot, F., Dupuy, C., Dumont J., Rousset, B.** [2012]. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion [1.4] http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-synthesis-and-secretion/, [acc 08.10.2014]
17. **Nelson, W.R., Turnwald, H.G., Willard, D.M.** [2004]. Endocrine, Metabolic and Lipid Disorders, *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*, ed. Saunders, 4th edition, pag.187, Missouri, USA
18. **Peterson, E.M.** [2012] Surgical thyroidectomy in cats: Thyroid and Parathyroid Anatomy

http://animalendocrine.blogspot.ro/2012/10/surgical-thyroidectomy-in-cats-thyroid.html, [acc 12.05.2014]

19. **Rastogy, S.C.** [2007]. Hormonal regulation, Essentials of Animal Physiology, 4th edition, ed. New Age International [P] Limited, Publishers, pag.414-417, New Delhi, India
20. **Refetoff, S.** [2012]. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins: Structure, Properties, Genes and Transcriptional regulation http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-serum-transport-proteins-2/, [acc. 04.09.2014]
21. **Rijnberk, A.D, Kooistra, H.S.** [2010]. Thyroids, Clinical Endocrinology of Dogs and Cats, 2nd edition, ed. Schlutersche, pg. 55-78.
22. **Riviere, R.J., Papich, G.M.** [2009]. Endocrine Pharmacology, Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 9th edition, ed. Wiley-Blackwell, pag. 743, Iowa, USA
23. **Salvatore, D., Davies, F.T., Schlumberger, M.J.** [2011]. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders, William Textbook of Endocrinology, 12th edition, ed. Elsevier Saunders, pag. 327-338, Philadelphia, USA
24. **Tortura, G.J., Derrickson, B.** [2009]. The endocrine system, Principles of Anatomy and Physiology, ed. Wily, Janh Wily and Sons, Inc, pag. 658-662, Danvers, MA, USA
25. **Traas, A.M., Abbot, B.L., French, A., Giger, U.** [2008]. Congenital Thyroid Hypoplasia and Seizures in 2 Littermate Kittens. J Vet Intern Med. 2008; 22[6]: 1427–1431.
26. **Visser, J.T., Peeters, P.R.** [2010]. Metabolism of Thyroid Hormones http://www.thyroidmanager.org/chapter/metabolism-of-thyroid-hormone/, [acc. 08.09.2012]
27. **Visser, J.T.** [2010]. Cellular uptake of Thyroid Hormoneshttp://www.thyroidmanager.org/chapter/cellular-uptake-of-thyroid-hormones/, [accesat în 08.09.2014]
28. **Wedekind, K.J., Blumer, M.E, Huntington, C.E., Spate, V., Morris, J.S.** [2010]. The feline iodine requirement is lower than the 2006 NRC recommended allowance, Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, Aug 1;94[4]:527-39
29. **Zicker, S., Schoenherr, B.** [2012]. Focus on nutrition: the role of iodine in nutrition and metabolism. Compend Contin Educ Vet., Oct; 34[10]:E1-4.

Surse web

30. ***http://ajpendo.physiology.org/content/ajpendo/273/6/E1121.full.pdf
31. ***http://books.google.ro/books?id=FE2C-P2ba-wC&pg=PP1&lpg=PP1&dq=See+http://code.pediapress.com/+for+more+information.+iodine&source=bl&ots=vua3350ORW&sig=GHiVvJKxa-iJno1yaFXsU_QTEBU&hl=ro&sa=X&ei=VvB8VLSzFOv7ywPLy4GoCw&ved=0CB8Q6AEwAA#v=onepage&q=See%20http%3A%2F%2Fcode.pediapress.com%2F%20for%20more%20information.%20iodine&f=false
32. ***http://en.wikipedia.org/wiki/Triiodothyronine#mediaviewer/File:T3-3D-balls.png
33. ***http://faculty.pasadena.edu/dkwon/chapter%207&13%20web%20page/CHapter%207%20and%2013_files/frame.htm
34. ***http://khalidalomari.weebly.com/blood-supply-and-venous-drainage.html
35. ***http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/mt/c3mt00185g/unauth#!divAbstract
36. ***http://quizlet.com/21423595/head-and-neck-flash-cards/
37. ***http://ro.wikipedia.org/wiki/Iod
38. ***http://web.uni-plovdiv.bg/stu1104541018/docs/res/skandalakis'%20surgical%20anatomy%20-%202004/Chapter%2005_%20Larynx.htm
39. ***http://www.drschaer-institute.com/smartedit/documents/yourlife/dsif_03-2012_es_internet.pdf
40. ***http://www.forumonpublicpolicy.com/archive06/preston.pdf
41. ***http://www.highlands.edu/academics/divisions/scipe/biology/faculty/harnden/2122/images/thyroid2.jpg
42. ***http://www.hormones.gr/723/article/thyroid-function-during-critical-illness%E2%80%A6.html
43. ***http://www.newagepublishers.com/samplechapter/001123.pdf 79
44. ***http://www.newmanveterinary.com/ThyroidBasics.html#Hormones
45. ***http://www.umftgm.ro/fileadmin/medicina/catedre/M4/Endocrinologie/Capitolul_2_Patologia_tiroidiana.pdf [acc. 3.10.2014]
46. ***https://www.flickr.com/photos/haiza/3066871533/
47. ***www.pet**education**.com/article_pdf.cfm?aid=673