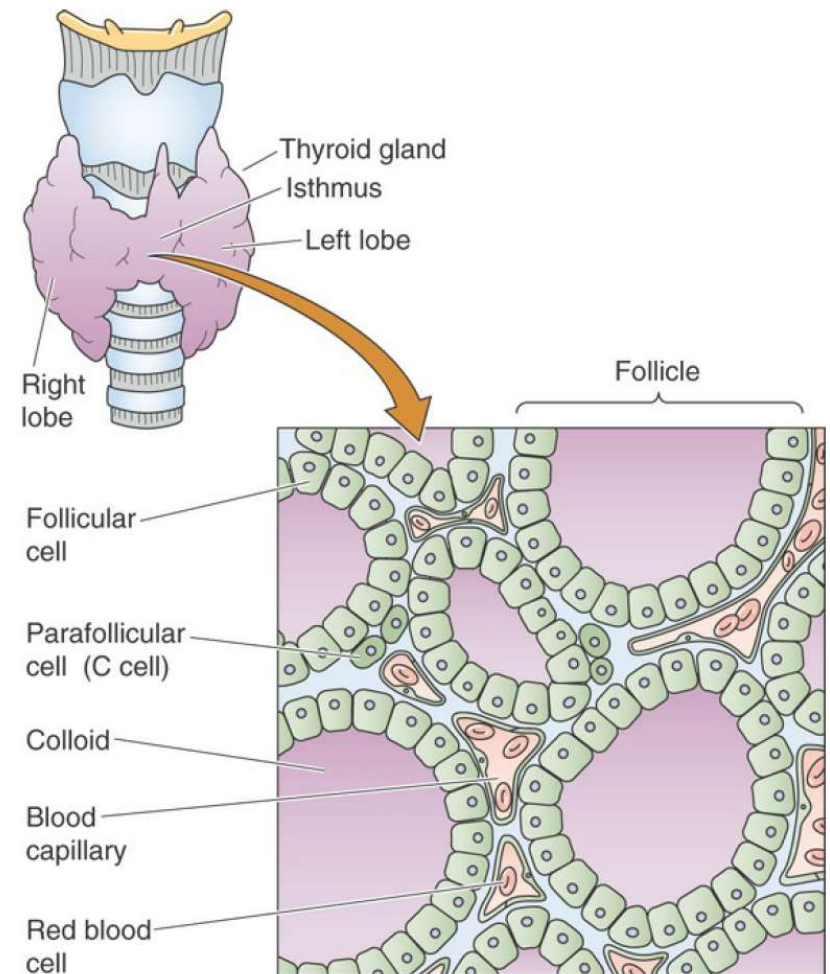


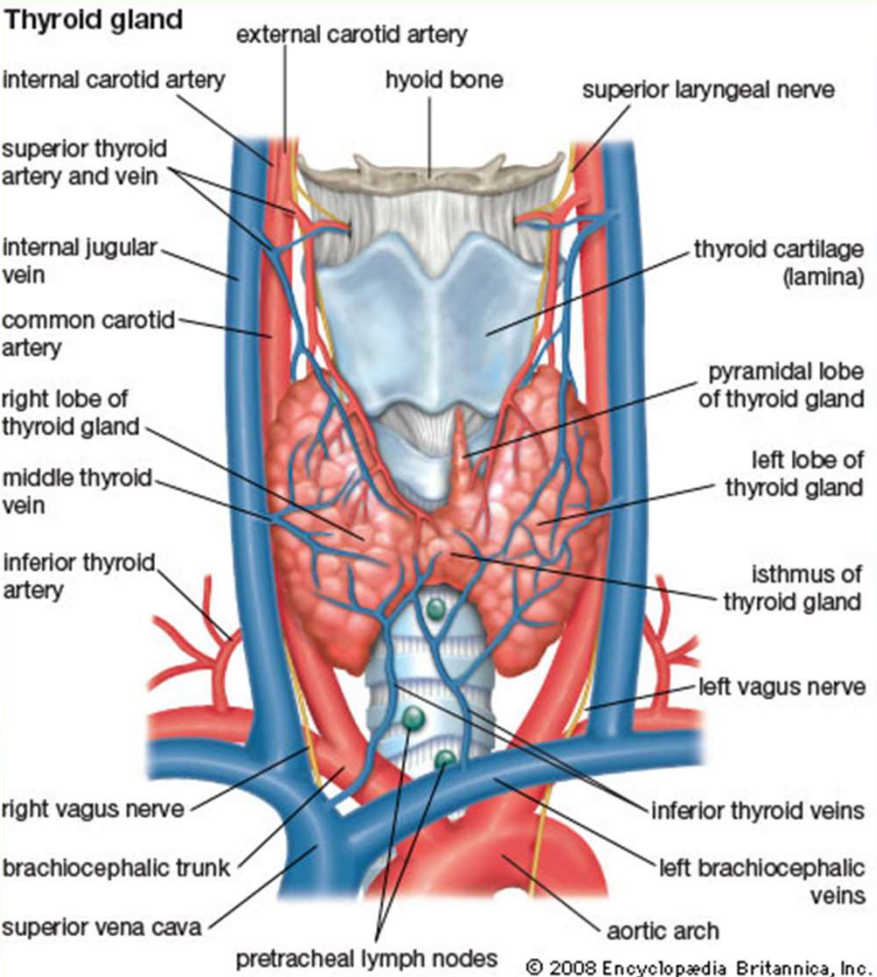
# Štítná žláza

- *Glandula thyroidea* (15 - 20 g, přední strana průdušnice pod štítnou chrupavkou)
- Dva navzájem spojené laloky thyroidálním istmem, někdy *lobus pyramidalis*
- Silná vaskularizace
- Kruhové folikuly (aciny) s jednou vrstvou **folikulárních buněk (T3/T4)**
- Dutina vyplněná koloidem
- Kapiláry s fenestracemi
- **Parafolikulární (C-) buňky (kalcitonin)**
- Již 29 den gravidity (Tg), T4 - 11. týden



**Figure 49-1** Structure of the thyroid gland. The thyroid gland is located anterior to the cricoid cartilage in the anterior neck. The gland comprises numerous follicles, which are filled with colloid and lined by follicular cells. These follicular cells are responsible for the trapping of iodine, which they secrete along with thyroglobulin—the major protein of the thyroid colloid—into the lumen of the follicle.

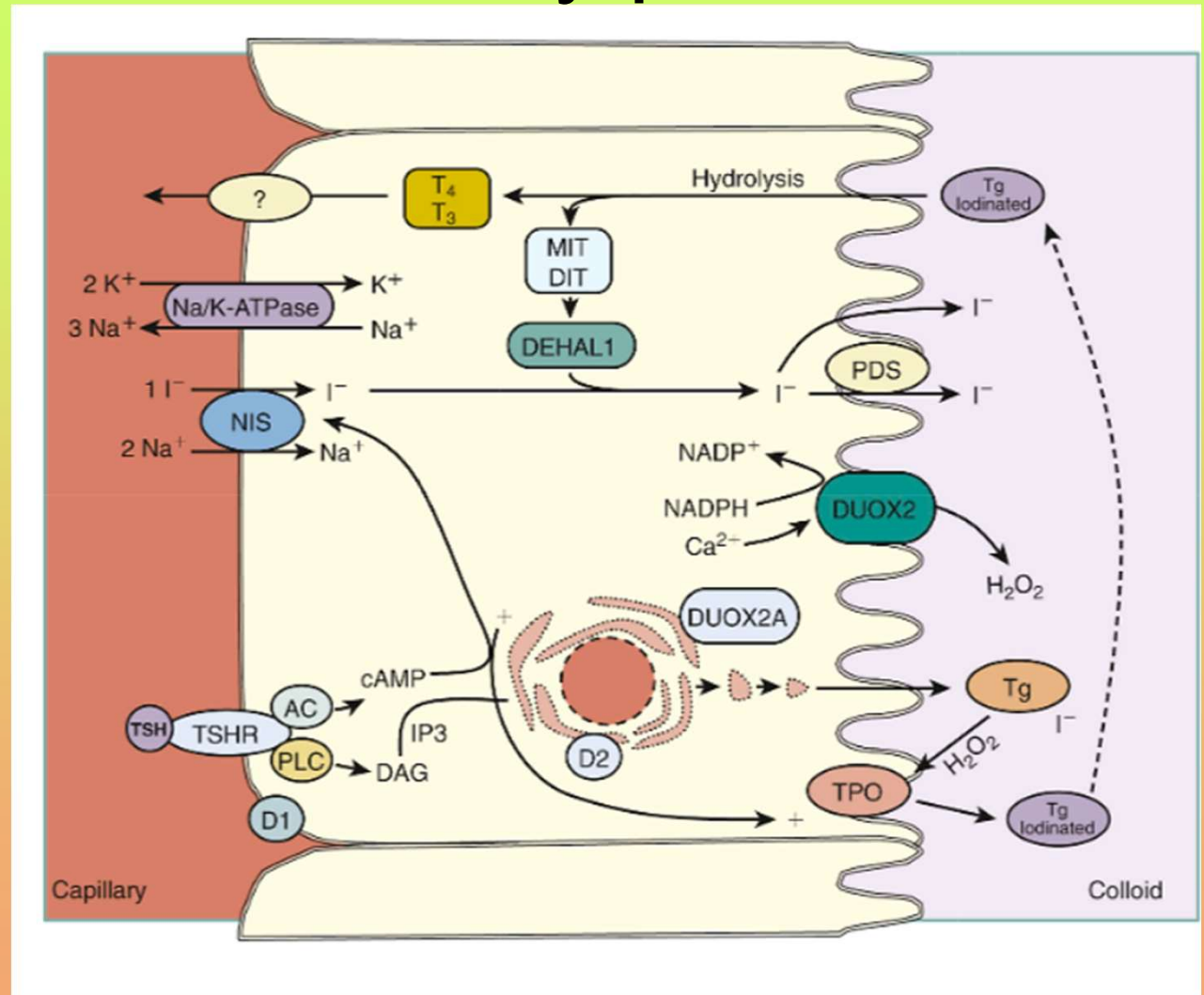
**Folikuly představují základní funkční jednotky štítné žlázy**



# Jód a sekrece hormonů – obecný pohled

- NIS ( $\text{Na}^+/\text{I}^-$  symporter)
- PDS (pendrin)
- TPO (thyroidální peroxidáza)
- TG homodimery a jejich jodace – MIT a DIT
- DUOX1 a 2 – spolu s TPO oxidace jodidu a přenos do struktury TG
- TPO - spojení DIT+DIT ( $\text{T}_4$ ) nebo DIT+MIT ( $\text{T}_3$ )
- Pinocytóza a fagolyzomy
- Dejodace MIT a DIT – DEHAL1 (jodotyrosin dehalogenáza)

- Další proteiny (TSHR)
- Transkripční faktory (TTF-1, TTF-2, PAX8, HNF-3)

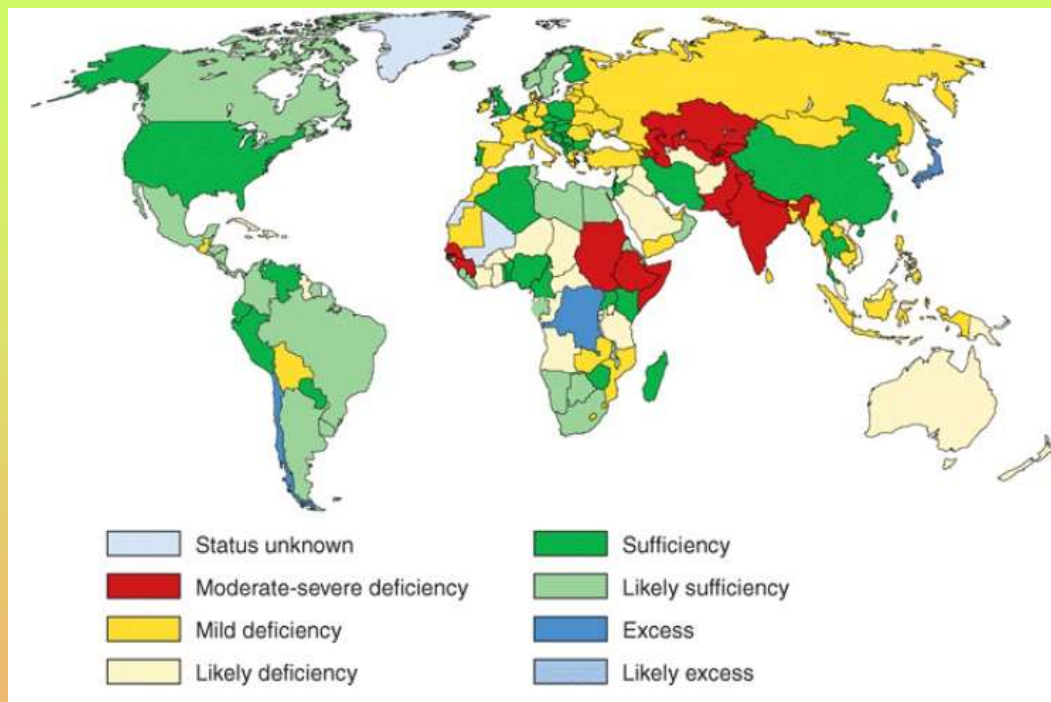


# Dietární jód

Recommended Daily Intake	
Adults	150 $\mu\text{g}$
During pregnancy	200 $\mu\text{g}$
Children	90-120 $\mu\text{g}$
Typical Iodine Daily Intakes	
North America (1992)	75-300 $\mu\text{g}$
Chile (1981)	<50-150 $\mu\text{g}$
Belgium (1993)	50-60 $\mu\text{g}$
Germany (1993)	20-70 $\mu\text{g}$
Switzerland (1993)	130-160 $\mu\text{g}$

- Biodostupnost organického i anorganického I
- ECF + Ery, sliny, žaludeční šťáva
- mateřské mléko
- I<sup>-</sup> fitrovány s pasivní reabsorpcí 60 – 70 %
- Ztráty stolicí (10 – 20  $\mu\text{g}/\text{den}$ )

- Nejvyšší denní příjem u Japonců (několik mg)
- V řadě zemí příjem klesá – stravovací návyky



## Klinický význam

- Endemická struma
- Endemický kretenismus

# Osud jodu ve folikulárních buňkách

## NIS

- Koncentrování I ve folikulárních buňkách
- Transport dalších anionů ( $\text{TcO}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ) – klinický význam
- Slinné žlázy a prsní žláza, choroidní plexus, žaludeční sliznice, cytotrofoblast, syncytiotrofoblast
- Ztráta nádorové tkáně koncentrovat I
- TSH
  - (+) transkripce
  - (+) prodloužení doby setrvání v PM

## Pendrin

- i ledviny ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  exchanger) a vnitřní ucho

## Chloridový kanál 5 (ClCn5)

- ?

## DEHAL1

- MIT a DIT a recyklade jodu

## IYD

- Jodotyrosin dejodáza
- MIT (+++), DIT (+)

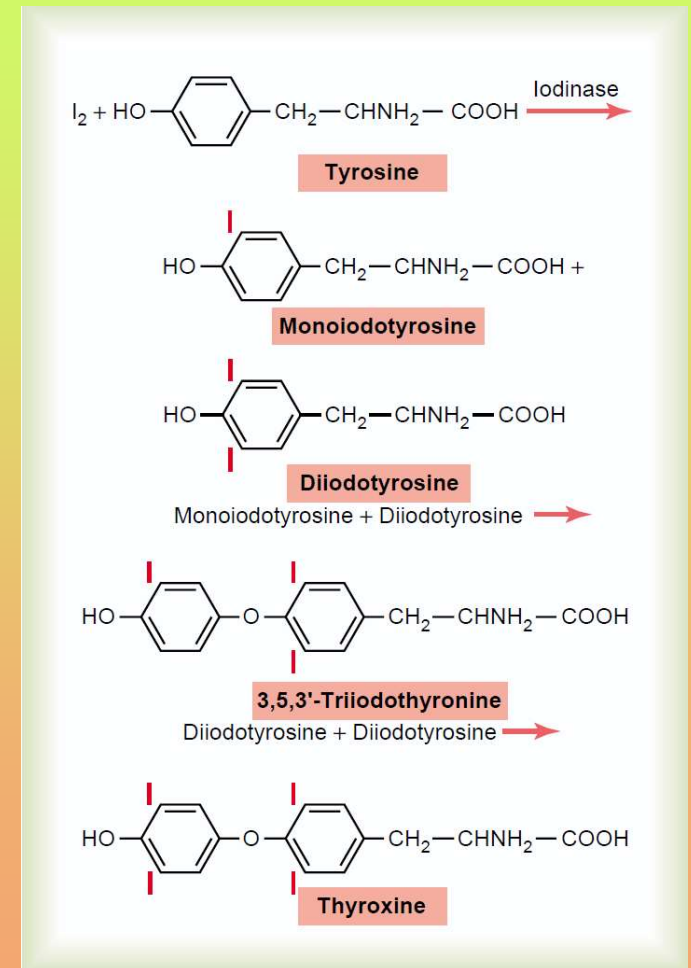
## Klinický význam

- Mutace
- Deriváty thiomočoviny – methimazol, karbimazol, propylthiouracyl (TPO)

# Oxidace, organifikace jodu a syntéza MIT/DIT

- Organifikace = inkorporace I do MIT a DIT
- TPO v součinnosti s DUOX1 a DUOX2 – generování peroxidu
- DUOX1/2 – NADPH, Ca<sup>2+</sup>-dependentní oxidázy
- Vznikají I<sub>2</sub> a I<sup>+</sup>
- DUOX2 – maturace a inkorporace DUOX2
- Stimulace TSH

- T3 a T4 – katalýza TPO
- Tg – tyreoglobulin, 660 kDA homodimer
- Tg – 134 tyrosinů / 25 – 30 jodováno / jen 3, resp. 4, se podílí na T4 a T3
- 3 – 4 molekuly T4 v Tg (fyziologické podmínky)
- Pouze 1 T3 v Tg



# Sekrece T3 a T4

- Výrazná zásoba versus malý denní obrat (kolem 1 %)
- Zásoba činí cca 5000  $\mu\text{g}$  T4 – eutyreoidní stav cca 50 dní

- Makropinocytóza a **mikropinocytóza** (apikální membrána)
- Endocytóza
- Fúze s lysozomy
- Selektivní proteolýza (cathepsin D a D-like thiolové proteázy, aktivní při nízkém pH)
- uvolnění hormonů z Tg v lysozomu
- Možný cytosolický transportér? (MCT8)
- T4 přístupné pro dejodázy D1 a D2 – modulace systemické konverze?
- Inhibice sekrece T4 jodidem

## TSH a sekrece T3 a T4

- TSHR
  - Vazba TSH
  - TRAb (TSHR-stimulating antibody )
  - TBAb (thyroid-blocking antibodies )
  - LH (+)
  - hCG (+)
- G prot. – 11 subtypů  $\alpha$  podjednotky
- $G_s$
- $G_{q/11}$
- PLC +  $\text{Ca}^{2+}$ 
  - eflux jodidu, tvorba peroxidu, jodace Tg
- PKA
  - Vychytávání jodidu
  - Transkripce Tg
  - Transkripce a tvorba TPO a NIS

# Transport T3 a T4

## TBG

- Glykoprotein
- Jedno vazebné místo pro jodotyronin
- Poločas cca 5 dní
- Klinický přesah – sepse, kardiopulmonální chirurgie – štěpení proteázou z polymorfonukleárů – součást obranné reakce?

## Transthyretin

- Vazba 1 molekuly T<sub>4</sub>, ale s nízkou afinitou
- Poločas cca 2 dny
- CSF – význam ?
- Klinický přesah – amyloidní polyneuropatie

## Albumin

- Nízká afinita
- Malý význam pro transport T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> (max. 10 %)<sup>1</sup>

Další – lipoproteiny (3 – 6 %)

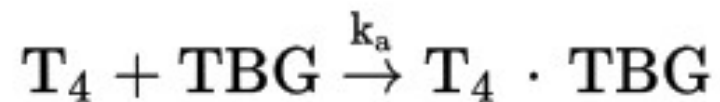
Parameter	Thyroxine-Binding Globulin	Transthyretin	Albumin
Molecular weight of holoprotein (kDa)	54,000	54,000 (4 subunits)	66,000
Plasma concentrations (μmol/L)	0.27	4.6	640
T <sub>4</sub> binding capacity as μg T <sub>4</sub> /dL	21	350	50,000
Association constants of the major binding site (L/mol)			
T <sub>4</sub>	$1 \times 10^{10}$	$7 \times 10^7$	$7 \times 10^5$
T <sub>3</sub>	$5 \times 10^8$	$1.4 \times 10^7$	$1 \times 10^5$
Fraction of sites occupied by T <sub>4</sub> in euthyroid plasma	0.31	0.02	<0.001
Distribution volume (L)	7	5.7	7.8
Turnover rate (% day)	13	59	5
Distribution of iodothyronines (% protein)			
T <sub>4</sub>	68	11	20
T <sub>3</sub>	80	9	11

T<sub>3</sub>, triiodothyronine; T<sub>4</sub>, thyroxine.

**Nízká rozpustnost jodotyroninů determinuje jejich reverzibilní vazbu a transport plasmatickými proteiny**



# Volné T3/T4



$$\frac{T_4 \cdot TBG}{(T_4)(TBG)} = k_a$$

$$\frac{T_4}{T_4 \cdot TBG} = \frac{1}{(TBG)k_a}$$

Význam glomerulární filtrace

Glukuronidace T4 = způsob eliminace T4-  
G žlučí

Parameter	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
Production rate (nmol/day)	50	110
Fraction from thyroid	0.2	1.0
Relative metabolic potency	1.0	0.3
Serum concentration		
Total (nmol/L)	1.8	100
Free (pmol/L)	5	20
Fraction of total hormone in free form ( $\times 10^{-2}$ )	0.3	0.02
Distribution volume (L)	40	10
Fraction intracellular	0.64	0.15
Half-life (days)	0.75	6.7

To convert T<sub>4</sub> from nmol/L to  $\mu$ g/dL (total) or pmol/L to ng/dL (free), divide by 12.87. To convert T<sub>3</sub> from nmol/L to ng/dL (total) or pmol/L to pg/dL (free), multiply by 65.1.

**Koncentrace a saturace TBG je hlavním determinantem volné frakce T4**

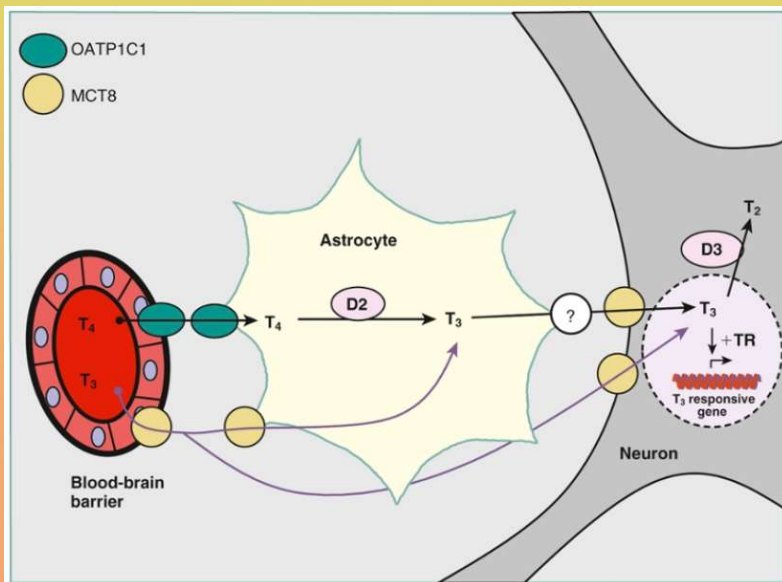
# Transport T4/T3 přes PM a jejich buněčný osud

Transportní systémy:

- MCT8 (monocarboxylate transporter 8)
  - MCT10 (monocarboxylate transporter 10)
  - OATP1C1 (organic anion transporting polypeptide 1C1) (HEB)
- Expres v různých tkáních
- CNS (astrocyty)

T3, T4, rT3

T4



Transport T3 je obousměrný

Význam dejodázy typu II

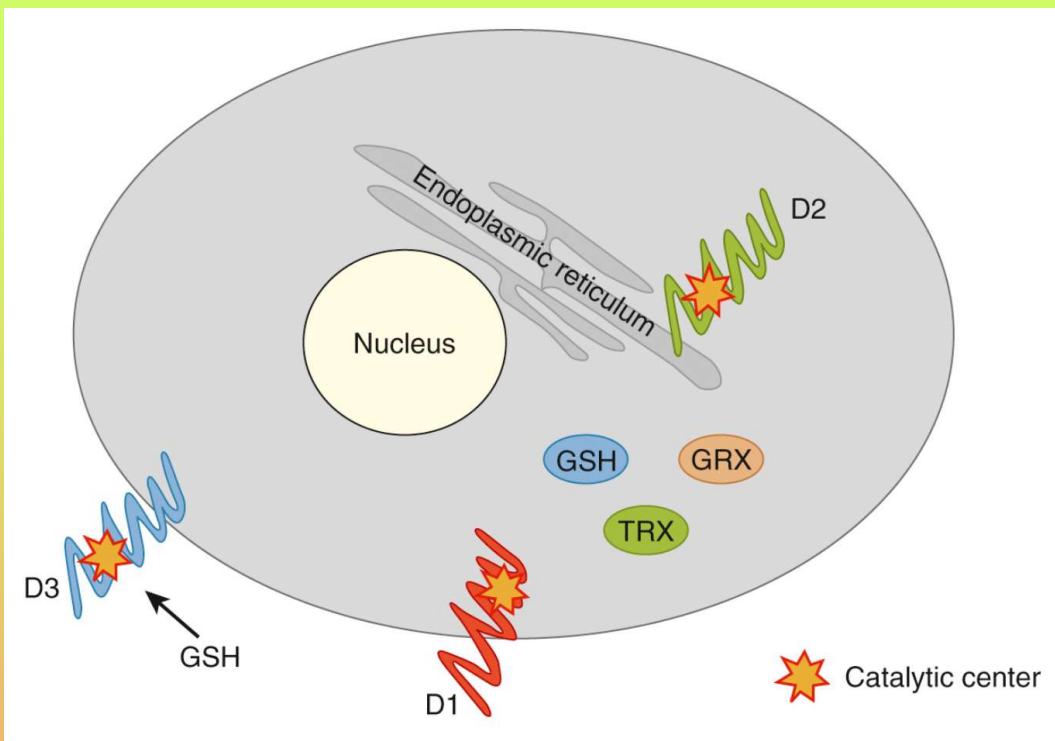
Extrahypofyzární tkáň

- 90 % T3 je v cytosolu
- 10 % T3 v jádře

Hypofýza

- 50 % T3 v cytosolu
- 50 % T3 v jádře

# Dejodace a (seleno)dejodázy

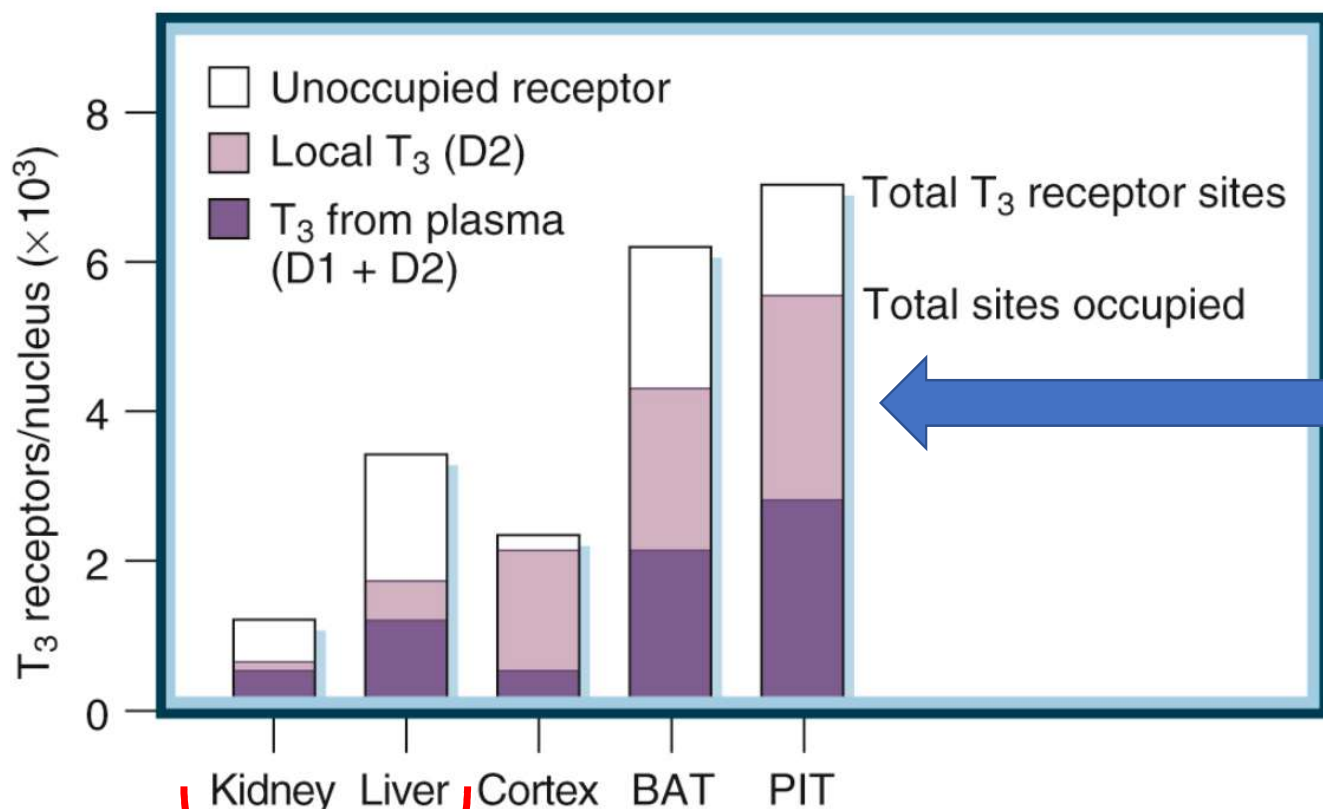


- všechny dejodázy vyžadují přítomnost thiolu jako kofaktoru (glutathion (GSH), thioredoxin (TRX), glutaredoxin (GRX))
- D1 je hlavním zdrojem plasmatického T<sub>3</sub>
- D3 je nejvýznamnějším „deaktivacním“ enzymem s overexpresí v nádorové tkáni

Parameter	Type 1 (Outer and Inner Ring)	Type 2 (Outer Ring)	Type 3 (Inner Ring)
Physiologic role	rT <sub>3</sub> and T <sub>3</sub> S degradation, the source of plasma T <sub>3</sub> in thyrotoxic patients	Provide intracellular T <sub>3</sub> in specific tissues, a source of plasma T <sub>3</sub>	Inactivate T <sub>3</sub> and T <sub>4</sub>
Tissue location	Liver, kidney, thyroid, pituitary (?) (not CNS)	CNS, pituitary, BAT, placenta thyroid, skeletal muscle, heart	Placenta, CNS, hemangiomas, fetal or adult liver, skeletal muscle
Subcellular location	Plasma membrane	Endoplasmic reticulum	Plasma membrane
Preferred substrates (position deiodinated)	rT <sub>3</sub> (5'), T <sub>3</sub> S (5)	T <sub>4</sub> , rT <sub>3</sub> (5')	T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> (5)
K <sub>m</sub>	rT <sub>3</sub> , 10 <sup>-7</sup> ; T <sub>4</sub> , 10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-9</sup>
Susceptibility to PTU	High	Absent	Absent
Response to increased T <sub>4</sub>	↑	↓	↑

BAT, brown adipose tissue; CNS, central nervous system; K<sub>m</sub>, Michaelis-Menten constant; PTU, 6-n-propylthiouracil; rT<sub>3</sub>, reverse triiodothyronine; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; T<sub>3</sub>S, T<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>; T<sub>4</sub>, thyroxine.

# Zdroje intracelulárních T3 a T4



D2 představuje zdroj doplňkového jaderného T3

Tkáně, pro něž je „přísun“ T3 zcela kritický:

- Kortex
- BAT
- PIT

Fyziologický význam:

- Normální vývoj
- Regulace funkce štítné žlázy
- Chlad

Klinický přesah

- Amiodaron (D1/D2 (-))
- Propylthiouracil (D1 (-))
- Glukokortikoidy (D3 (+))

Preferenční využití plasmatického T3

# T3/T4 – mechanismus účinku

-TR

-TR $\alpha_1$

-TR $\beta_1$

-TR $\beta_2$

-TR $\beta_3$

CNS, BAT, kosterní svalovina, GIT, plíce, srdce

Všechny tkáně, hlavně ledviny a játra

Hypothalamus a hypofýza

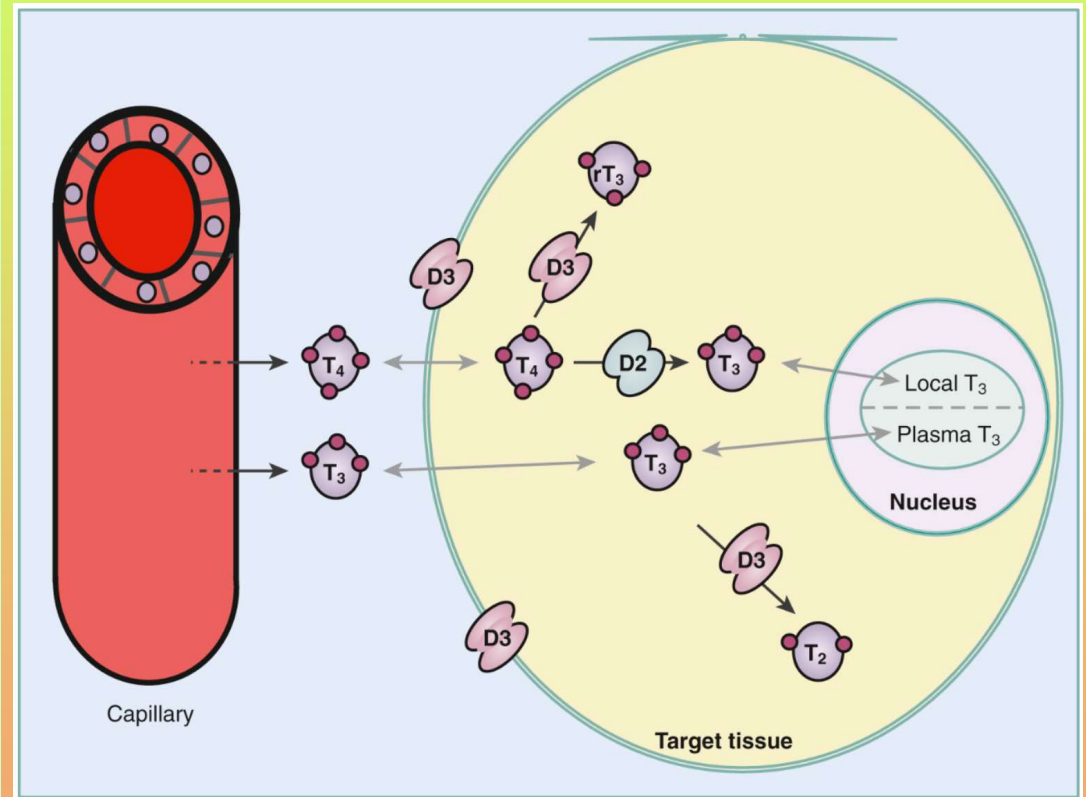
Velmi nízká exprese, zejména játra, ledviny, plíce

Zpětnovazebná regulace T3/T4 Bradykardie, hypotermie

-Heterodimer s RXR

- Vazba na TRs

- T3 s 15-násobnou afinitou v porovnání s T4



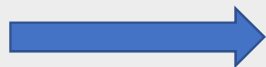
# Fyziologické účinky hormonů štítné žlázy



- Nejaderné receptory
- Interakce s adaptorovými proteiny



- cAMP
- MAPK
- Ca<sup>2+</sup>-ATPáza (+)
- Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter (+)



Buněčná odpověď



- Regulace transkripční aktivity



- Normální vývoj a růst
- Kontrola metabolismu

# Orgánově specifické účinky hormonů ŠZ

## Kosti

- Vývoj a růst kostí
- Regulace aktivity osteoblastů, osteoklastů a chondrocytů
- hyperthyreóza – riziko osteoporózy

## Kardiovaskulární systém

- Inotropní a chronotropní efekt
- (+) srdeční výdej a IVF
- (-) cévní rezistence
- změny v transkripční aktivitě:
  - Ca<sup>2+</sup>-ATPáza
  - Fosfolamban
  - Myosin
  - β-AR
  - AC
  - Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger
  - Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáza
  - Napětově řízené IK

## GIT

- (+) resorpce monosacharidů
- (+) motilita

## Tuková tkáň

- (+) diferenciaci tukové tkáně a proliferace adipocytů
  - (+) lipogenní enzymy
  - (+) buněčná akumulace lipidů
  - (+) uncoupling proteiny a rozpojení oxidativní fosforylace
  - Hypertyroidismus (+) lipolýzu
    - (+) β-AR
    - (-) fosfodiesterázová aktivity
    - (+) cAMP
  - Hypothyroidismus (-) lipolýzu
- } (+) aktivita HSL

## Játra

- regulace metabolismu triglyceridů, lipoproteinů a cholesterolu
- (+) metabolismus MK
- (+) glukoneogeneze
- (+) mitochondriální respirace

## CNS

- Exprese genů spojených s myelinizací, buněčnou diferenciací, migrací a signalizací
- Axonální růst a další vývoj

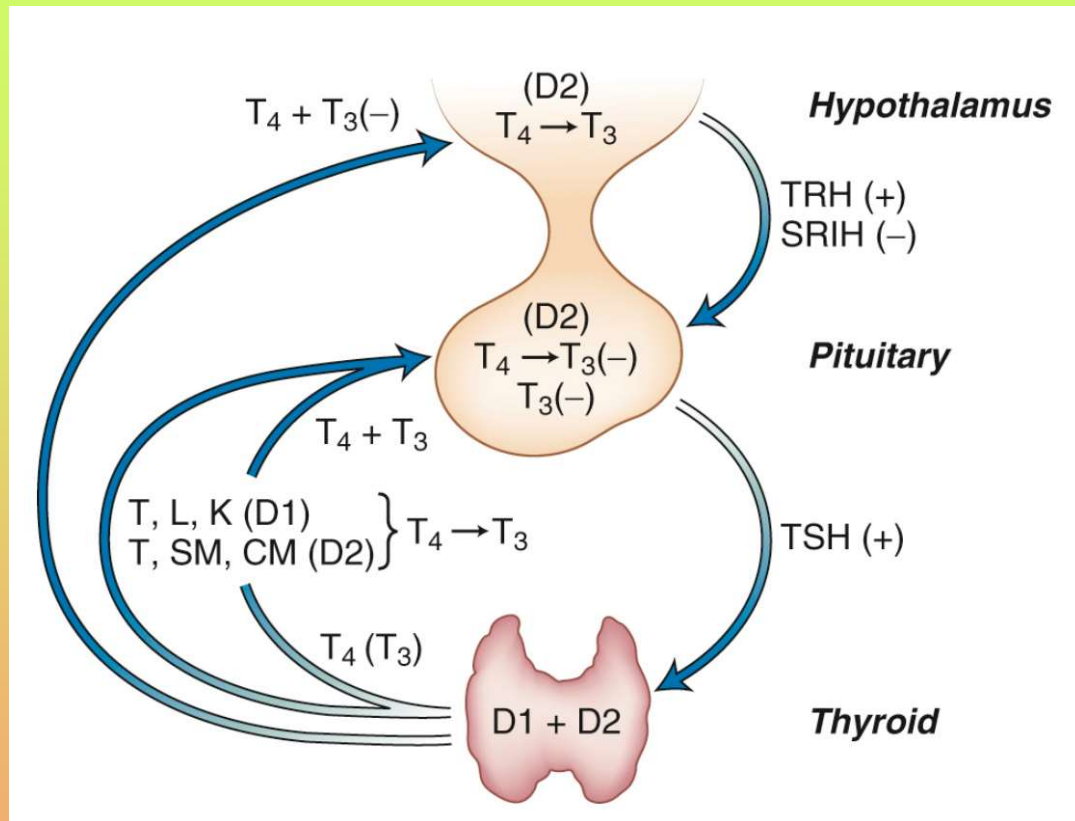
# Regulace ŠZ – hypothalamo-hypofyzární osa

## TRH

- hypothalamus, CNS, C buňky ŠZ,  $\beta$  buňky pankreatu, myokard, reprodukční orgány (prostata, testes), páteřní mícha
- Nutnost T3 i T4 a význam D2
- TRH-DE (TRH-degrading ectoenzyme)

## TSH

- Poločas cca 30 min
- Pulzní sekrece, návaznost na cirkadiánní rytmy
- Změny magnitudy – hladovění, nemoc, chirurgický výkon
- Leptin, ADH, GLP-1, glukokortikoidy,  $\alpha$ -adrenergní agonisté, prostaglandiny, TRH (+)
- T3/T4, gastrin, opioidy, glukokortikoidy (vysoké dávky), serotonin, CCK, IL-1 $\beta$  a 6, TNF- $\alpha$ , somatostatin (-)



**Syntéza a sekrece hormonů štítné žlázy je regulována zpětnovazebným mechanismem.**



# Deficit a nadbytek jodu

## Deficit

- Prudký pokles T4, vzestup TSH
- Žádné změny v T3
- Zvýšení syntézy NIS, TPO, Tg, organifikace jodu a obratu Tg
- Zvýšení D2 v CNS, hypothalamu a hypofýze
- Stimulace folikulárních buněk (TSH)
- Dlouhodobý deficit – snížení D3
- Pokles suplementace pod 75  $\mu\text{g}/\text{den}$  (Čína, Indie, Indonésie, Afrika)
- hypothyroidismus

## Nadbytek

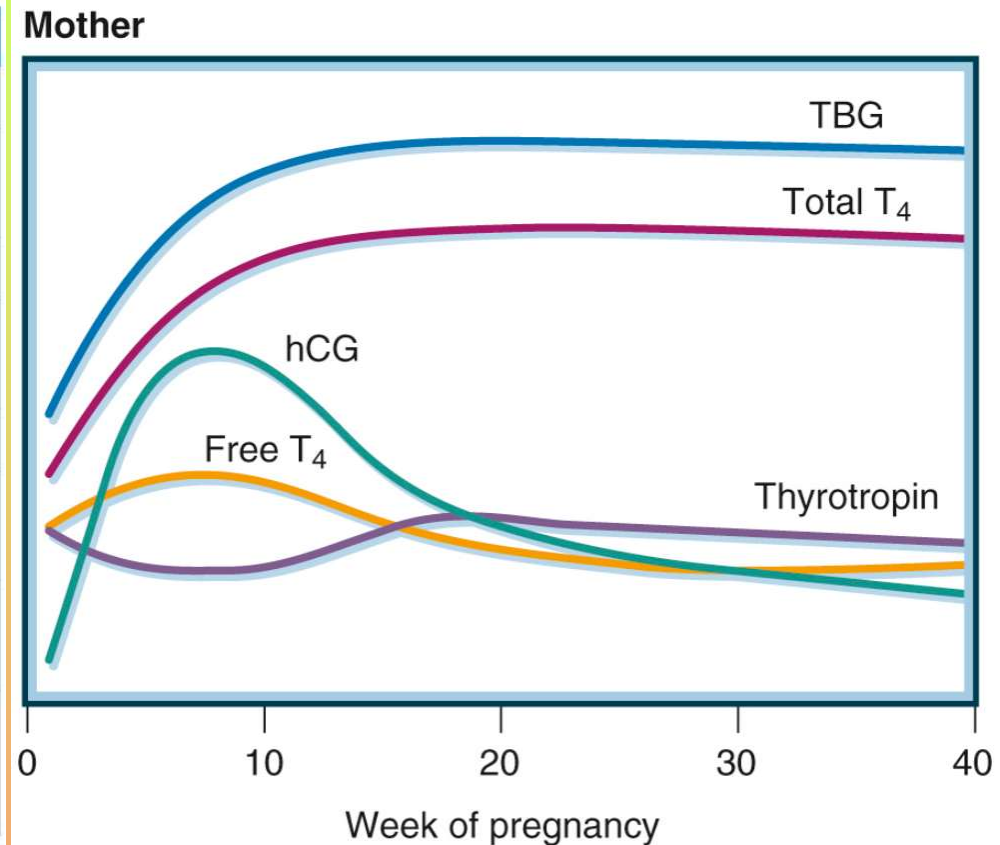
- Zprvu nárůst, poté pokles organifikace jodu (Wolff–Chaikoff effect)
- Dlouhodobé podávání vysokých dávek jodu = hypothyroidismus a struma
- Snížená tvorba NIS
- Okamžitá inhibice sekrece hormonů ŠZ



# Funkce štítné žlázy u plodu a novorozenců

Physiologic Change	Thyroid-Related Consequences
↑ Serum thyroxine-binding globulin	↑ Total T <sub>4</sub> and T <sub>3</sub> ; ↑ T <sub>4</sub> production
↑ Plasma volume	↑ T <sub>4</sub> and T <sub>3</sub> pool size; ↑ T <sub>4</sub> production; ↑ cardiac output
D3 expression in placenta and (?) uterus	↑ T <sub>4</sub> production
First trimester ↑ in hCG	↑ Free T <sub>4</sub> ; ↓ basal thyrotropin; ↑ T <sub>4</sub> production
↑ Renal I <sup>-</sup> clearance	↑ Iodine requirements
↑ T <sub>4</sub> production; fetal T <sub>4</sub> synthesis during second and third trimesters	
↑ Oxygen consumption by fetoplacental unit, gravid uterus, and mother	↑ Basal metabolic rate; ↑ cardiac output

D3, type 3 iodothyronine deiodinase; I<sup>-</sup>, plasma iodide; hCG, human chorionic gonadotropin; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; T<sub>4</sub>, thyroxine.



# Štítná žláza a vývojové etapy

## Fetální štítná žláza - kvalitativní i kvantitativní odlišnosti

- 10-násobně vyšší produkce T4
- D1 (-), D3 (+; játra, kůže, tracheobronchiální systém, urotheliální systém, epitelie GIT) – T3(-), rT3 (+)
- D2 – vznik T3 v tkáních
- Počátek koncem prvního trimestru
- TSH vyšší než u matky během celého vývoje
- Téměř nulové interakce s matkou s výjimkou placentárního transportu T4, ale vysoká exprese D3 v děloze a placentě

## Štítná žláza u novorozenců - kvalitativní i kvantitativní odlišnosti

- Zvýšená hladina TBG
- Nižší hladiny T4 v porovnání s matkou
- Nízká sérová hladina T3, zvýšené hladiny rT<sub>3</sub> and T<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>
- Prudký vzestup TSH 2 – 4 hodiny po porodu, pokles do 48 hodin
- Prudký vzestup T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, Tg – 24 hodin (+D1 a D2, adrenergní stimulace D2 in BAT)

## Štítná žláza a stárnutí

- Normální hladina T4, snížená hladina T3
- TSH dle suplementace jodem
- Výhodnost poklesu hladin hormonů štítné žlázy - dlouhověkost

# Funkce štítné žlázy během hladovění a nemoci

## Hladovění

- Pokles plasm. T<sub>3</sub>, vzestup rT<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> bez změny
  - Upregulace D3
  - Pokles spotřeby kyslíku
  - Zpomalení srdeční frekvence
  - Pozitivnější dusíková bilance
- = mechanismy šetřící energii a proteiny
- Chronická malnutrice – pokles plasm. T<sub>3</sub>

Severity of Illness	Free T <sub>3</sub>	Free T <sub>4</sub>	Reverse T <sub>3</sub>	TSH	Probable Cause
Mild	↓	N	↑	N	↓ D2, D1
Moderate	↓↓	N, ↑↓	↑↑	N, ↓	↓↓ D2, D1, ? ↑ D3
Severe	↓↓↓	↓	↑	↓↓	↓↓ D2, D1, ↑ D3
Recovery	↓	↓	↑	↑	?

D1 through D3, iodothyronine deiodinases; N, no change; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; T<sub>4</sub>, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone (thyrotropin).

## Nemoc

- Změny konverze T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub> (D2) – vazba na TSH
  - IL-6
  - Vzestup intra- a extracelulárních ROS = změny v aktivitě dejodáz – snížení konverze T<sub>4</sub> na T<sub>3</sub> ALE beze změny v D3
  - Možná terapie – infuze TSH + GHRP2
- Bipolární poruchy – (+) TSH, (-) T<sub>4</sub>
  - Těžké deprese – (-) TSH, (+) T<sub>4</sub>

# Hormony a štítná žláza

## Glukokortikoidy

- Pokles pulzní sekrece TSH a sekrece TRH (ak.)
- Zvýšení aktivity (exprese) D3

## Pohlavní steroidy

- Estrogeny
  - Vzestup TBG
  - TSH (+ 15 – 20 %)
- Androgeny
  - Pokles TBG

## GH

- (+) T3, (-) T4
- dejodázy

## Glucocorticoids

### Excess

- Decrease TSH, TBG, TTR (high-dose)
- Decrease serum  $T_3/T_4$  and increase  $rT_3/T_4$  ratios
- Increase  $rT_3$  production (?  $\uparrow$  D3)
- Decrease  $T_4$  and  $T_3$  secretion in Graves disease

### Deficiency

Increase TSH

## Estrogen

- Increase TBG sialylation and half-life in serum
- Increase TSH in postmenopausal women
- Increase  $T_4$  requirement in hypothyroid patients

## Androgen

- Decrease TBG
- Decrease  $T_4$  turnover in women and reduce  $T_4$  requirements in hypothyroid patients

## Growth Hormone

Decrease D3 activity

D3, type 3 deiodinase;  $rT_3$ , reverse  $T_3$ ;  $T_3$ , triiodothyronine;  $T_4$ , thyroxine; TBG, thyroxine-binding globulin; TSH, thyrotropin; TTR, transthyretin.

# Hypothyreóza

Poruchy osy HYP-ADH-ŠZ včetně mutací  
Goitrogeny a léčiva

## Primární versus sekundární

- Citlivost na chlad
- Suchá chladná pokožka
- Zpomalení pohybů
- Pomalá tichá řeč
- Bradykardie
- Retence vody
  
- **Psychomotorická retardace** (děti)
- **Myxedém** (hromadění komplexů proteinů, polysacharidů, hyaluronové kyseliny a kyseliny chondroitinsírové v kůži)
- Hypotyreóza od narození = **kretenismus**



# Hyperthyreóza

**Gravesova choroba, difuzní toxická struma, toxická nodulární struma, nevhodná farmakoterapie, nadbytečný příjem jodu, thyroditida, folikulární karcinom, nádory produkující TSH**

- Zvýšený BMR
- Změny v reaktivitě na katecholaminy
- **Exoftalmus** (infiltrace extraokulárních svalů a tkáně lymfocyty a fibroblasty (periokulární fibroblasty)
- Neklid
- **Tachykardie**
- Hyperventilace



# Hypo- versus hyperthyroidismus

Parametr	Hypothyreóza	Hyperthyreóza
BMR	(-)	(+)
Metabolismus cukrů	Glukoneogeneze (-) Glykogenolýza (-) Glykémie (N)	Glukoneogeneze (+) Glykogenolýza (+) Glykémie (N)
Metabolismus proteinů	Proteosyntéza (-) Proteolýza (-)	Proteosyntéza (+) Proteolýza (+) Svalová hmota (-)
Metabolismus lipidů	Lipogeneze (-) Lipolýza (-) Sérový cholesterol (+)	Lipogeneze (+) Lipolýza (+) Sérový cholesterol (-)
Termogeneze	(-)	(+)
Autonomní nervový systém	Plasmatické katecholaminy (N)	Zvýšená reaktivita – $\beta$ -AR (+) Plasmatické katecholaminy (-)



# Vyšetření osy hypothalamus – adenohypofýza – štítná žláza

**TSH** – imunometrické metody

**Celkové T3 a T4** – imunochemické metody (imunoeseje)

**Volné T3 a T4**

**rT3**

**Hladina protilátek** - (anti-Tg, anti-TPO, TSIs – thyroid-stimulating immunoglobulins)

**Tyreoidální uzly** – UZ, biopsie, scan – I-123, Tc-99