

Osa TRH-TSH-štítná žláza

# Thyreoliberin (TRH, thyrotropin-releasing hormone)

## Charakteristika

- Mediální a paraventriculární oddíl PVN
- Součást prepro-TRH
- Modifikací vznikají peptidy potencující účinek TRH a stimulující sekreci PRL
- Cirkadiální rytmy (maximum mezi 21:00 a 5:00 a mezi 16:00 a 19:00, píky v 90 – 180 min intervalech)

## Klinický význam

- Dříve diagnostika hyperthyroidismu (hypothalamické X hypofyzární příčiny)
- Možný klinický přesah v léčbě depresí, spinální svalové atrofie a amyotrofické laterální sklerózy
- Léčba některých syndromů (West, Lannox-Gastaut, časná dětská epileptická encefalopatie)

## Další místa tvorby/sekrece TRH

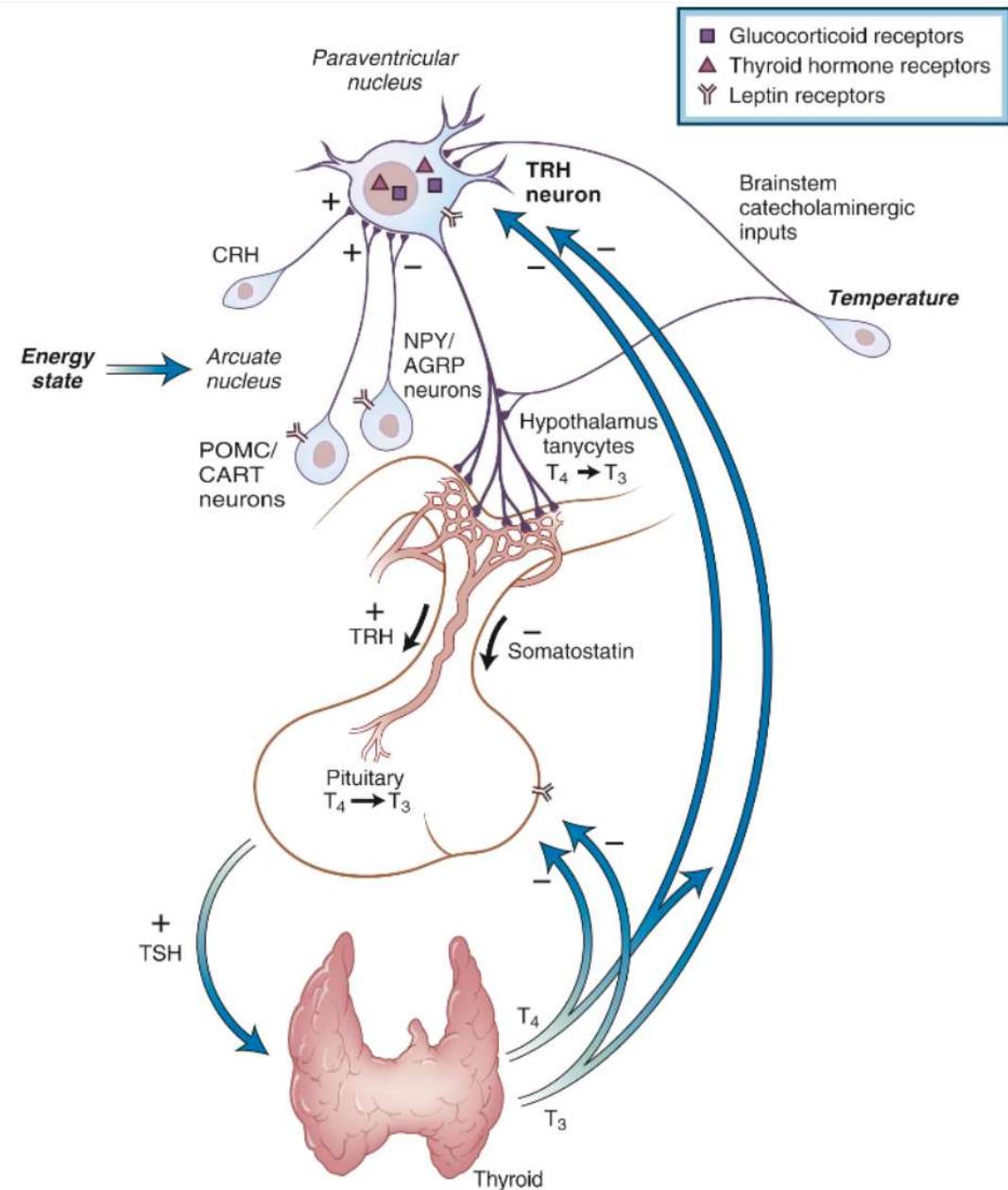
- Kůra mozečku
- Cirkumventrikulární struktury
- Neurohypofýza
- Buňky endokrinního pankreatu (stimulace sekrece glukagonu)
- GIT (stimulace motility, žaludeční sekrece)
- Srdce (pozitivní inotropie a chronotropie)

- Funkce neuromodulátoru
- Význam v centrální termoregulaci
- Paměť
- Dilatace mozkových cév

# Thyreoliberin

## - regulace sekrece

- Neurální kontrola (**katecholaminové neurony mozkového kmene**) a nucleus arcuatus plus zpětněvazebná kontrola (**T3**)
- Stimulační vliv alfa-MSH, NPY, AgRP a CART
- Inhibice IL1 a 6, TNF- $\alpha$  (septické stavy)
- Teplota (**chlad**)
- Kojení (PRL)
  
- Stres – inhibice syntézy a sekrece TRH (nepřímá negativní zpětná vazba mezi glukokortikoidy a vlivem na hippokampus)
  
- Hladovění – snížení sekrece TRH („úspora“ energie), tělesná hmotnost - systém POMC (-) a ARGV (+)



# TSH – tyreotropin hormon

## Charakteristika

- Glykoprotein, heterodimer
- Glykosylace ovlivňuje biologickou aktivitu
- Poločas 30 - 80 minut
- Vysoké koncentrace u kojenců, klesají během prvních tří dnů
- Zvýšené hladiny po 65. roce věku

## Regulace sekrece

- 2-3 h pulzy + tonická nepulzní sekrece
- Pík mezi 23:00 a 5:00
- Stabilní 24 hod. sekrece bez vlivu dalších faktorů (pohlaví, BMI, atd)
- TRH (parakrinie), T3 – dejodázy 2 (+T3) a 3 (-T3) s rozdílnou expresí
- Vliv stresu
  - Snížení sekrece TSH (glukokortikoidy, adrenergní stimulace, pokles TRH)
- Somatostatin (-), glukokortikoidy (-), NSA (-)

## Funkce

- Stimulace syntézy H štítné žlázy
- Růstový faktor pro štítnou žlázu (včetně ontogenetického vývoje)
- Další tkáně (kostní, adipocyty, buňky imunitního systému)

## Klinický význam

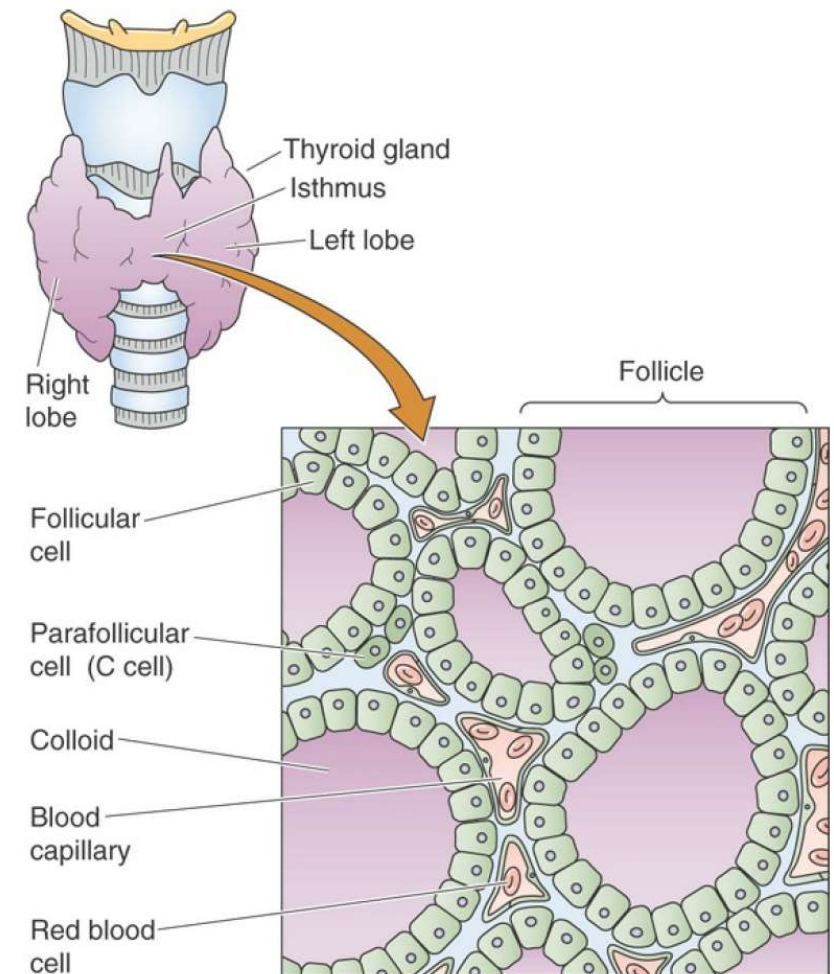
- TSH deficiencie (mutace v genech pro receptory TRH a TSH)
- Analoga somatostatinu
- ! (+) metabolismus kortizolu

# 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

- Syntéza T3 a T4
- T4 konvertován částečně na periferii na T3
- **T3 10x účinnější než T4**

**Folikuly představují základní funkční jednotky štítné žlázy**



**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.

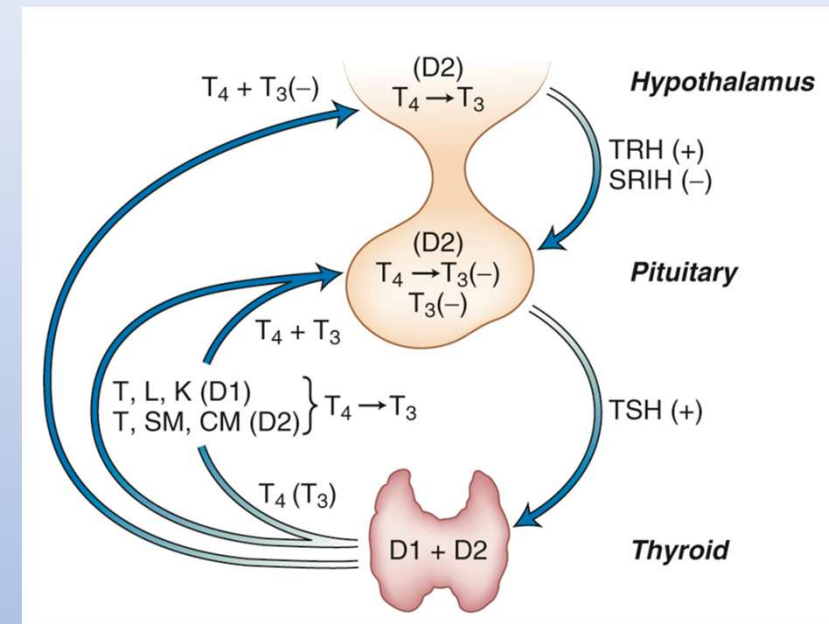
# Regulace osy TRH-TSH-štítná žláza (shrnutí)

Stimulace TRH	Inhibice TRH
Nízké hladiny T3 a T4	Vysoké hladiny T3 a T4
Pulzatilní sekrece a cirkadiánní rytmus	$\alpha$ -adrenergní blokátory
$\alpha$ -adrenergní stimulace	
Arginin vazopresin	
Chlad	

Stimulace TSH	Inhibice TSH
Nízké hladiny T3 a T4	Vysoké hladiny T3 a T4
Snížení aktivity 5'-dejodázy typu 2	Zvýšení aktivity 5'-dejodázy typu 2
Estrogeny - zvýšení počtu vazebných míst	Somatostatin
	Dopamin
	Glukokortikoidy
	Chronická onemocnění

# Regulace osy TRH-TSH-štítná žláza (shrnutí)

Stimulace TH	Inhibice TH
TSH	Vysoké hladiny T3 a T4
Protilátky stimulující receptor TSH (autoimunita)	Protilátky blokující receptor TSH
Flavonoidy	Nadbytek jodu
	Nadbytek lithia
	Brukvovité rostliny - goitrogeny



**V regulaci sekrece hormonů štítné žlázy se zásadně uplatňuje zpětněvazební mechanismus**

# Sekrece T3 a T4 a jejich transport

- 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
- T4 přístupné pro dejodázy D1 a D2 – modulace systemické konverze?

## TBG

- Jedno vazebné místo pro jodotyronin
- Vysoká afinita, pomalá disociace
- Poločas cca 5 dní
- stabilní zásoba TH
- stimulační vliv estrogenů (i H antikoncepce)
- inhibice – glukokortikoidy, androgeny,

## Transthyretin

- Vazba 1 molekuly T4, ale s nízkou afinitou
- Poločas cca 2 dny
- rychlá disociační konstanta
- Hlavní vazebný protein TH v mozku

## Albumin

- Nízká afinita
- Malý význam pro transport T3/T4 (max. 10 %)

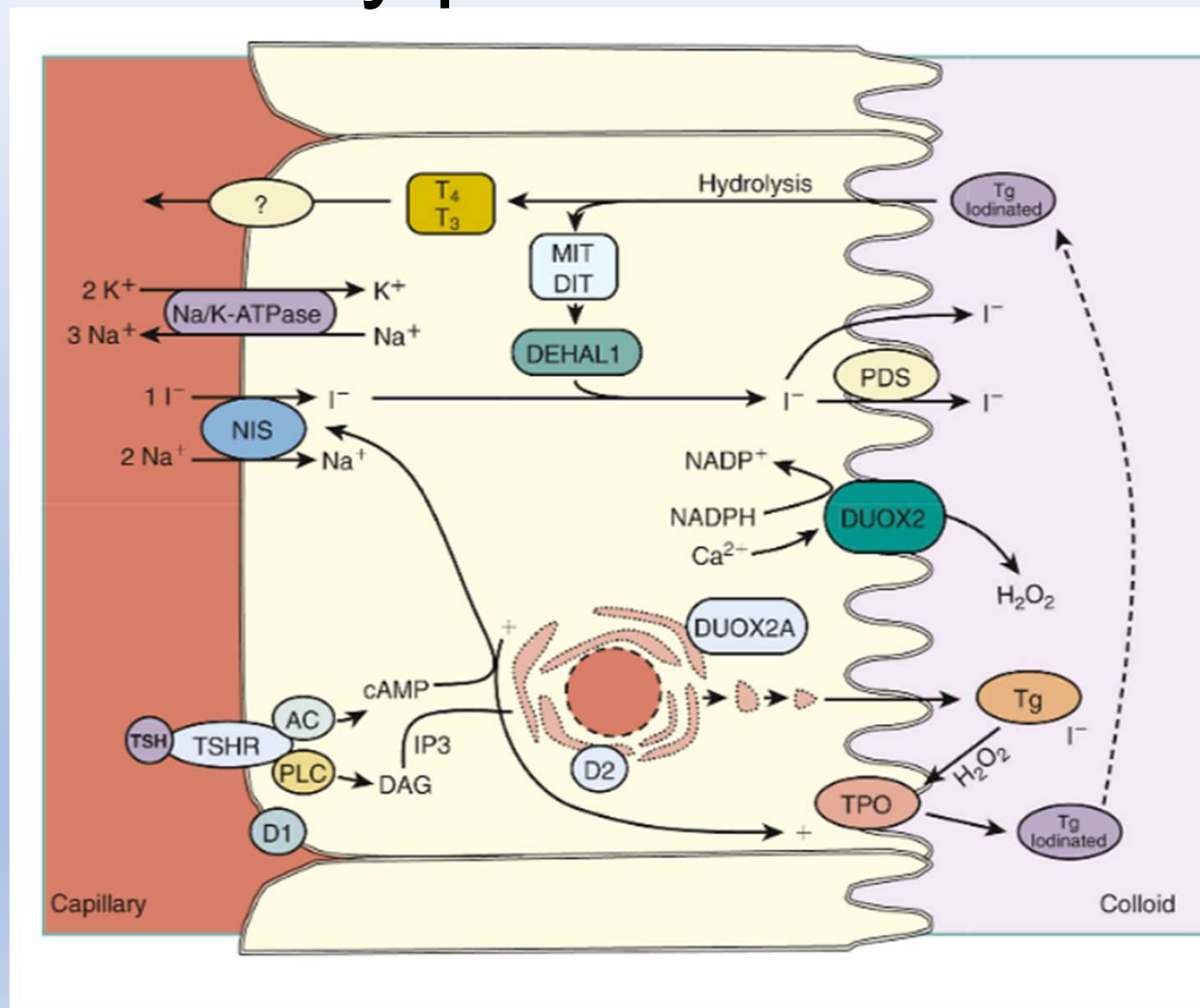
Další – lipoproteiny (3 – 6 %)



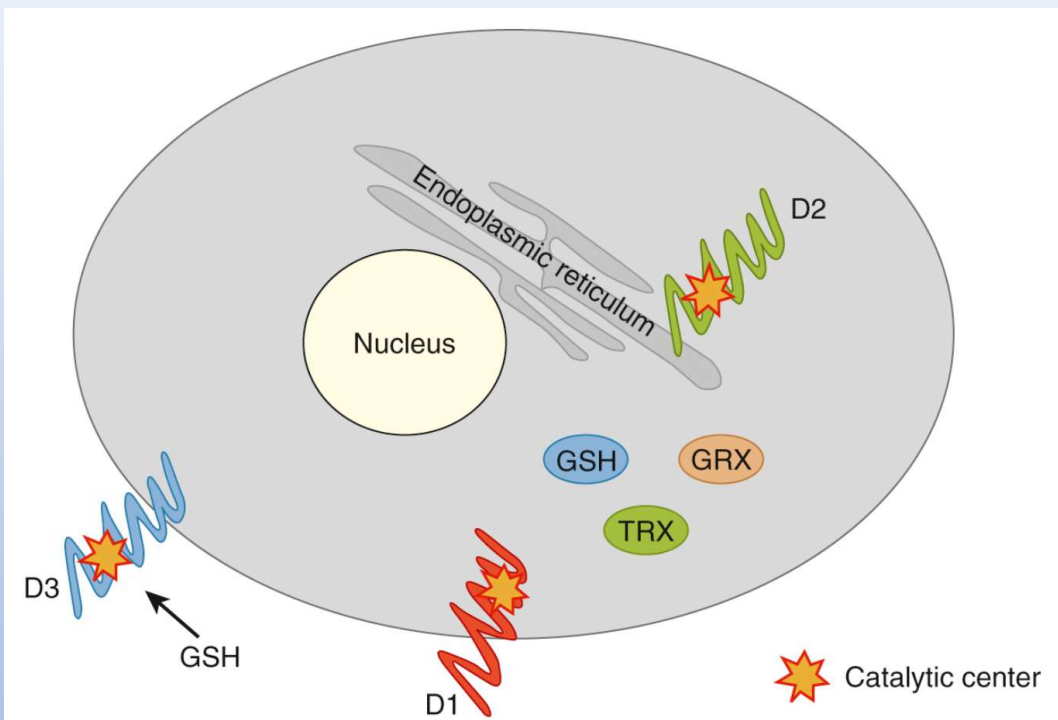
# Jód a sekrece TH – obecný pohled

- 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 fagolysozomy
- Dejodace MIT a DIT – DEHAL1 (jodotyrosin dehalogenáza)

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



# Dejodace a (seleno)dejodázy

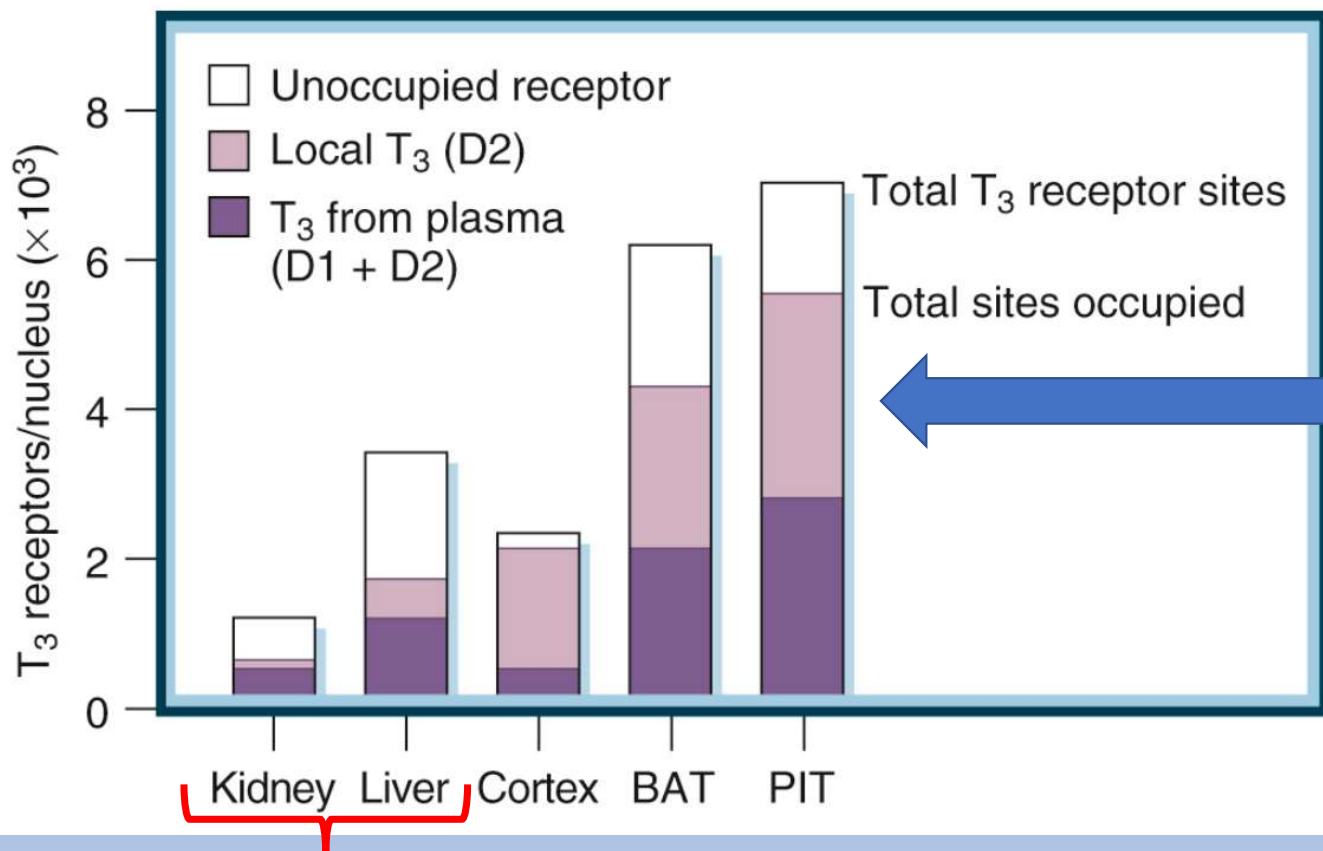


- všechny dejodázy vyžadují přítomnost thiolu jako kofaktoru (glutathion (GSH), thioredoxin (TRX), glutaredoxin (GRX))
- Význam selenu
- D1 je hlavním zdrojem plasmatického T<sub>3</sub>
- D3 je nejvýznamnějším „deaktivačním“ enzymem s overexpresí v nádorové tkáni

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 T<sub>3</sub>

Tkáně, pro něž je „přísun“ T<sub>3</sub> zcela kritický:

- Kortex
- BAT
- PIT

Fyziologický význam:

- Normální vývoj
- Regulace funkce štítné žlázy
- Chlad

Klinický přesah

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

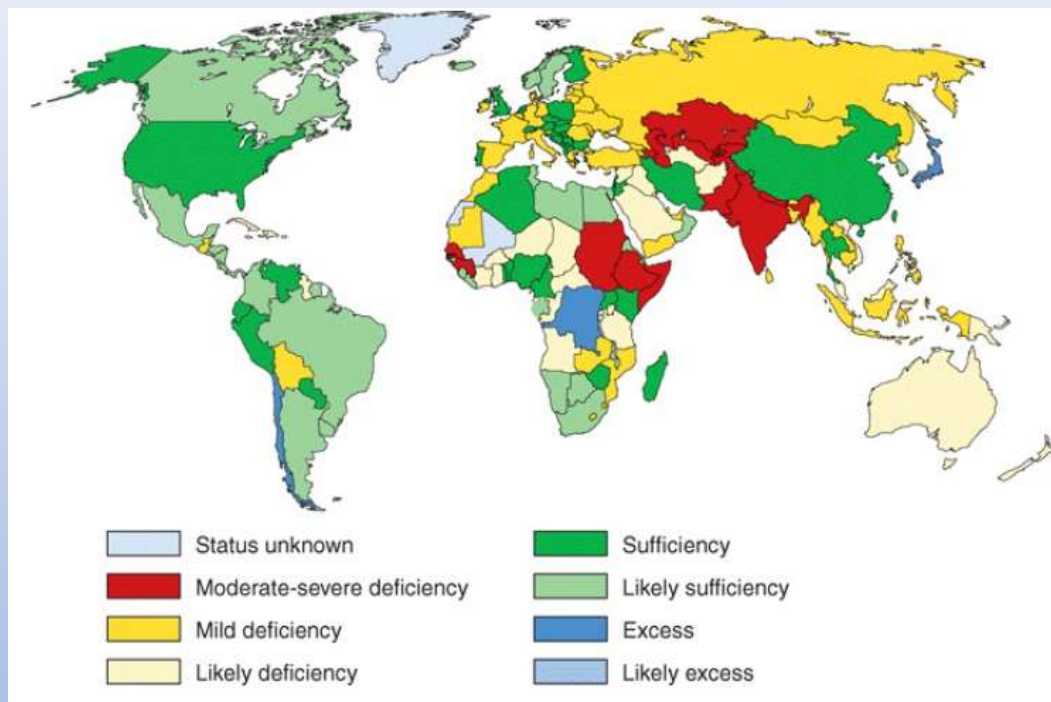
Preferenční využití plasmatického T<sub>3</sub>

# Dietární jód a jeho význam

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





# 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




# 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 (+)
  - Glukózové transportéry
-  Buněčná odpověď



- Regulace transkripční aktivity (heterodimerní receptory různých typů)



- Normální vývoj a růst
- Kontrola metabolismu

# Orgánově specifické účinky TH

## Kosti

- Vývoj a růst kostí
- Regulace aktivity osteoblastů, osteoklastů a chondrocytů
- Zvýšení kostního obratu (pozn. osteoporóza)

## Kardiovaskulární systém

- Inotropní a chronotropní efekt – **zvýšení počtu  $\beta$ -adrenergických receptorů**
- (+) srdeční výdej a IVF
- (-) cévní rezistence
- změny v transkripční aktivitě:
  - Ca<sup>2+</sup>-ATPáza
  - Fosfolamban
  - Myosin
  - $\beta$ -AR
  - AC
  - Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> výměník, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáza, napětově řízené IK

## GIT

- (+) resorpce monosacharidů
- (+) motilita

## Metabolismus

- **zvýšení bazálního metabolismu a spotřeby kyslíku v tkáních**
  - Stimulace Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy, počtu a citlivosti  $\beta$ -adrenergických receptorů, zvýšená spotřeba kyslíku ve tkáních, zvýšená produkce tepla
- Zvýšená utilizace Glu v tkáních
- Lipolýza, zvýšená exprese LDL receptorů v játrech
- Zvýšený obrat cholesterolu
- Proteinový anabolismus (fyziologicky) X katabolismus (nadbytek)

## 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

# Orgánově specifické účinky TH

## Dýchací systém

- udržení fyziologické reaktivity dechového centra
- hyperventilace (hyperthyreóza) X hypoventilace (hypothyreóza)

## Svaly

- Stimulace oxidativní fosforylace
- vzestup tvorby ATP v mitochondriích
- zvýšená exprese  $\text{Ca}^{2+}$  ATPázy
- zvýšení tvorby těžkých řetězců myosinu  $\alpha$  s vysokou afinitou k ATP

## Kůže

- zvýšený obrat proteoglykanů

## Krvetvorba

- zvýšená spotřeba kyslíku se zvýšenou tvorbou erytropoetinu
- Zvýšený obrat 2,3-BPG v ery
- zvýšená dostupnost kyslíku periferním tkáním

## Endokrinní orgány

- zvýšený obrat kortizolu
- Inhibice produkce TRH a TSH
- Zvýšená produkce PRL
- Zvýšená produkce GH a IGF-1

## Imunitní systém

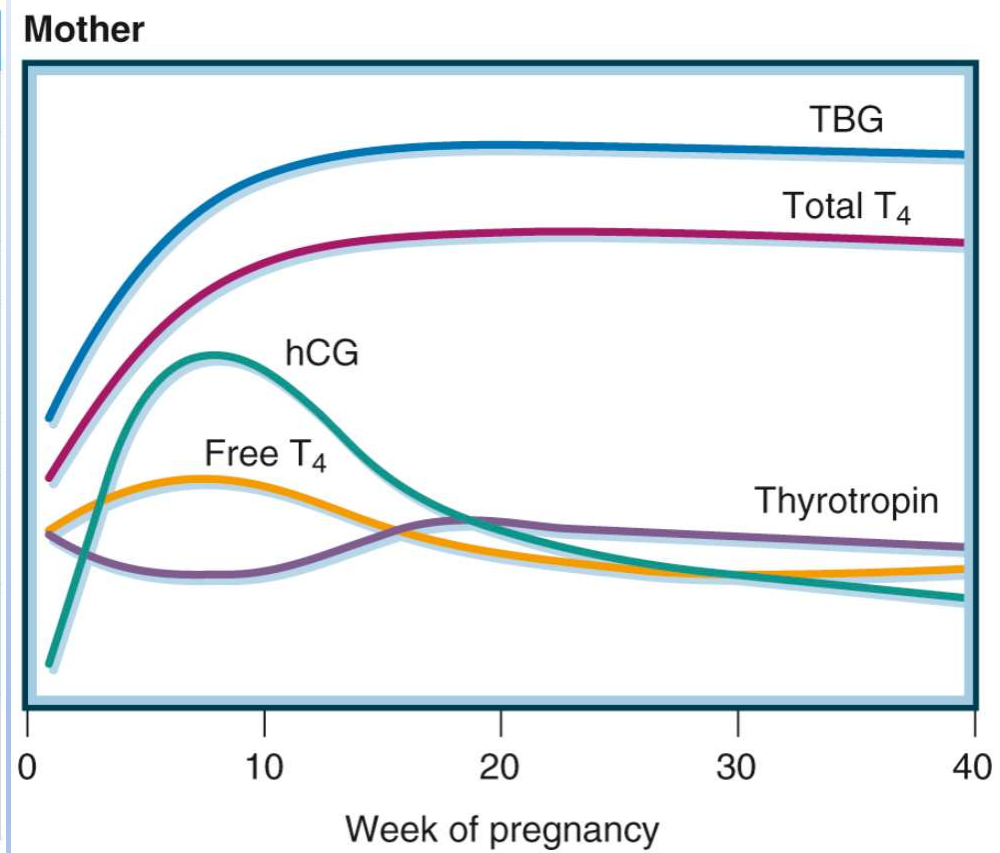
- zvýšení počtu a citlivosti  $\beta$ -adrenergních receptorů lymfocytů
- urychlení involuce thymu



# 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, thyroiditida, 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



# 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