

Osa TRH-TSH-štítná žláza

Thyreoliberin (TRH, thyrotropin-releasing hormone)

Charakteristika

- Mediální a paraventriculární oddíl PVN
- prepro-TRH, odifikací 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)

- Nervová kontrola (**katecholaminové neurony mozkového kmene, tělesná teplota**) a nucleus arcuatus (**energetický status**) plus zpětněvazebná kontrola (**T3**)
- alfa-MSH, NPY, AgRP a CART (+)
- IL-1 a -6, TNF- α (-, septické stavy)
- Teplota (**chlád**)
- 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 ARGP (+)

Thyreoliberin - regulace sekrece

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 neuromediátoru
- Význam v centrální termoregulaci
- Paměť
- Dilatace mozkových cév

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)

TSH – tyreotropní hormon

Charakteristika

- Glykoprotein, heterodimer
- Poločas 30 - 80 minut
- Vysoké hladiny 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

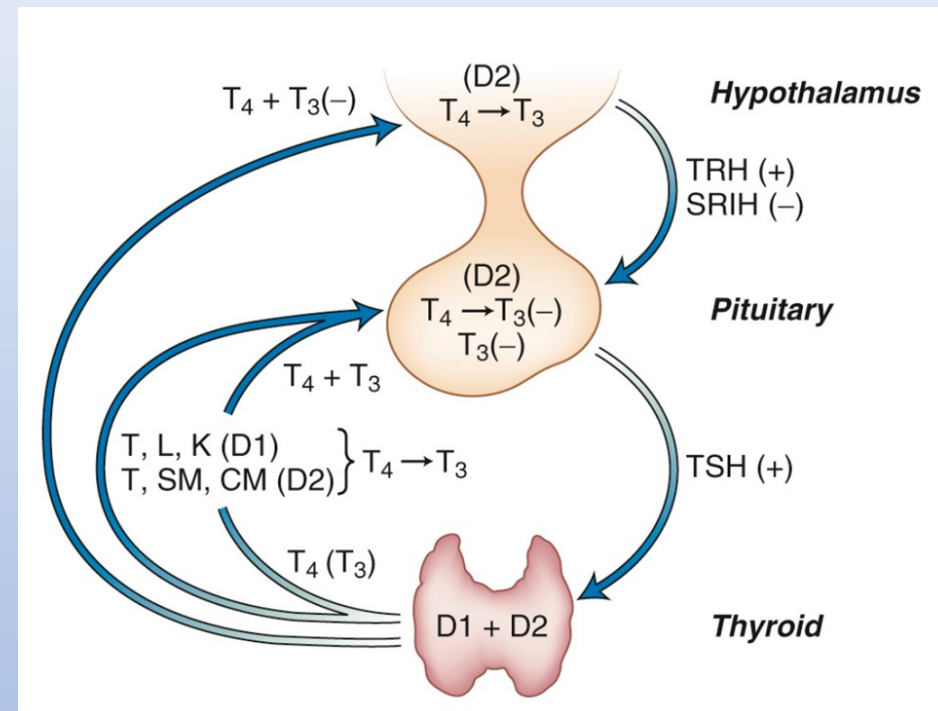
Regulace osy TRH-TSH-štítná žláza (shrnutí)

Stimulace TRH	Inhibice TRH
Nízké hladiny T3 a T4	Vysoké hladiny T3 a T4
Pulzatilní sekrece a cirkadiánní rytmus	α -adrenergní blokátory
α -adrenergní stimulace	
Argininvazopresin	
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 blokuující receptor TSH
Flavonoidy	Nadbytek jodu
	Nadbytek lithia
	Brukvovité rostliny - goitrogeny



V regulaci sekrece hormonů štítné žlázy se zásadně uplatňuje zpětněvazebný mechanismus

Štítná žláza

- **Folikulární buňky (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**

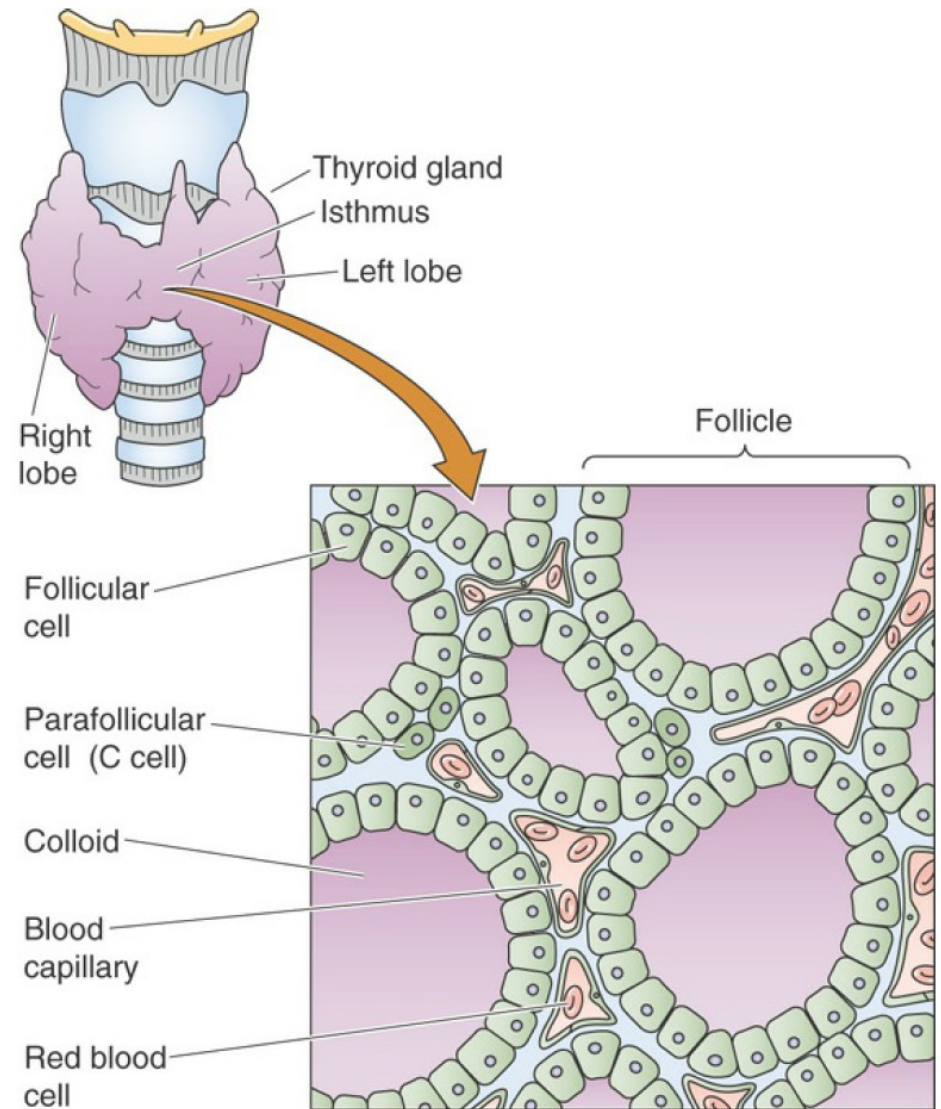


Figure 49-1 Structure of the thyroid gland. The thyroid gland is located anterior to the cricoid cartilage in the anterior neck. The gland comprises numerous follicles, which are filled with colloid and lined by follicular cells. These follicular cells are responsible for the trapping of iodine, which 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

Sekrece T3 a T4 a jejich transport

- Výrazná zásoba versus malý denní obrat (kolem 1 %)
- eutyreoidní stav cca 50 dní
- Voná frakce méně než 1 %, další cirkulující metabolity TH (TETRAC, TRIAC)

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,

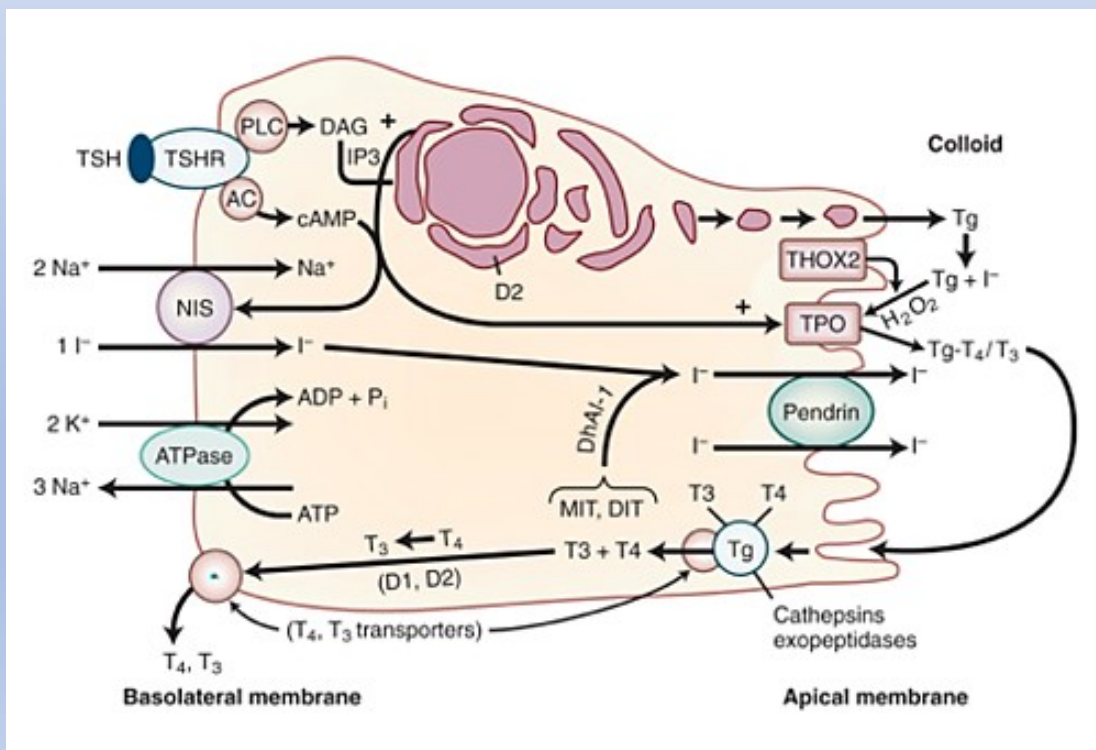
Transthyretin

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

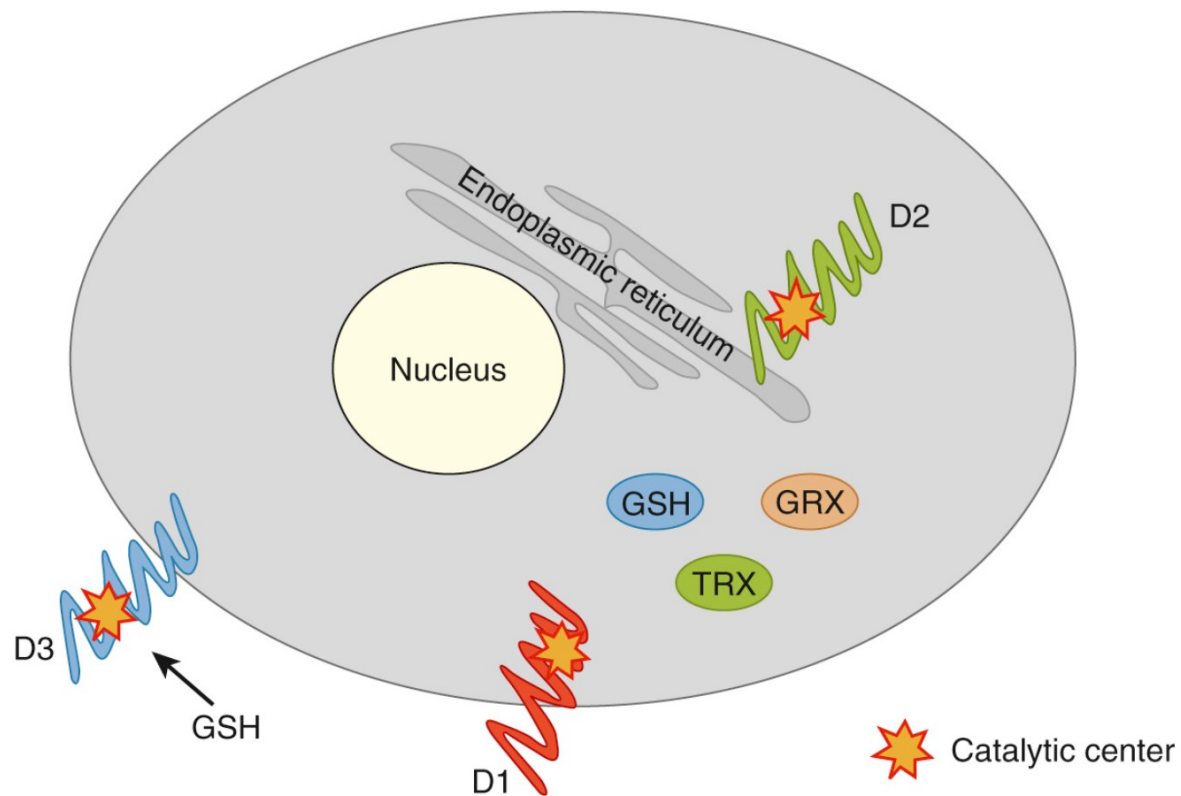
Albumin

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

Další – lipoproteiny (3 – 6 %)



Dejodace a (seleno)dejodázy

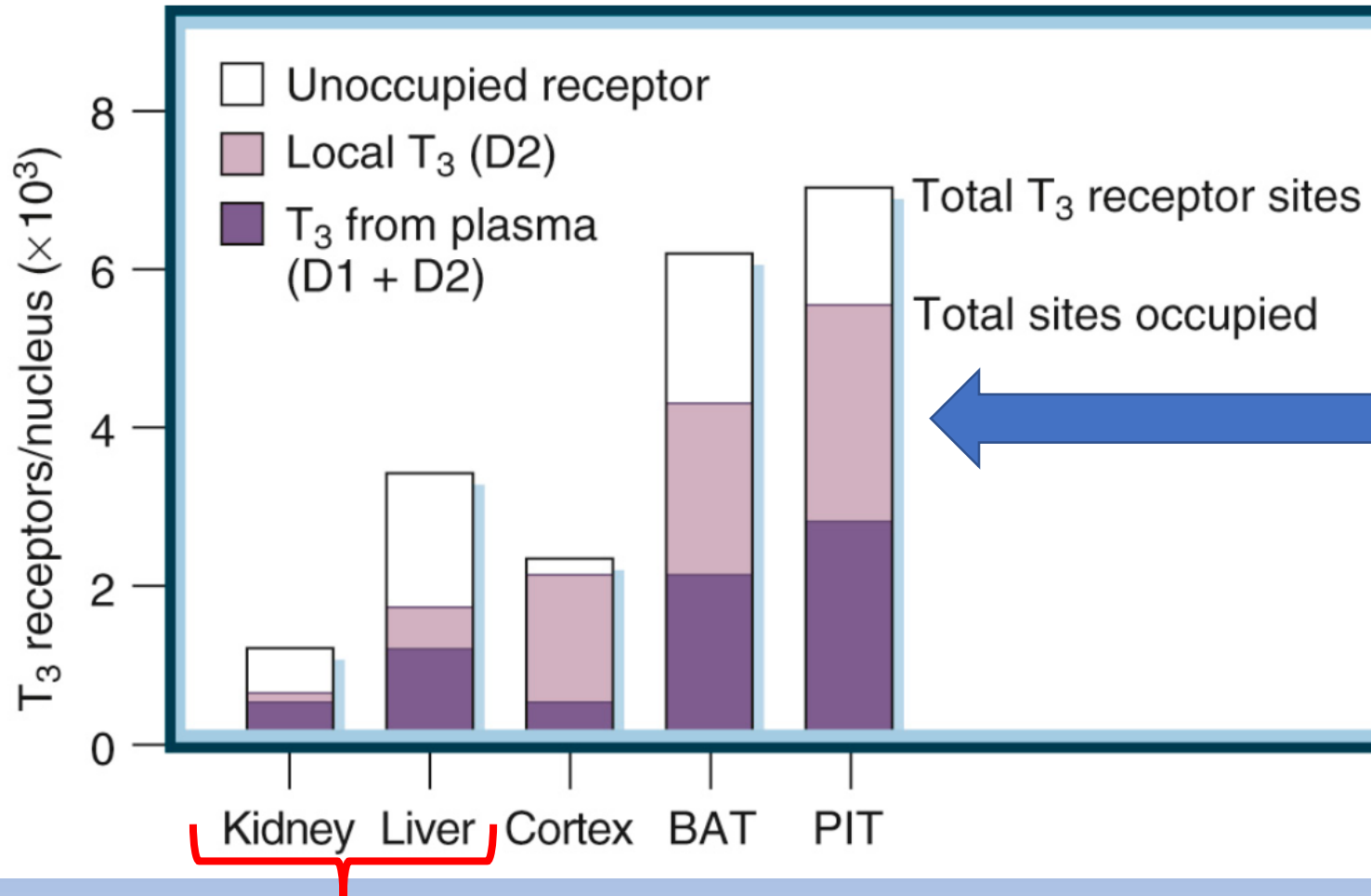


- všechny dejodázy vyžadují přítomnost thiolu jako kofaktoru (glutathion (GSH), thioredoxin (TRX), glutaredoxin (GRX))
- Význam selenu
- D1 je hlavním zdrojem plasmatického T₃
- D3 je nejvýznamnějším „deaktivačním“ enzymem s overexpresí v nádorové tkáni

Parameter	Type 1 (Outer and Inner Ring)	Type 2 (Outer Ring)	Type 3 (Inner Ring)
Physiologic role	rT ₃ and T ₃ S degradation, the source of plasma T ₃ in thyrotoxic patients	Provide intracellular T ₃ in specific tissues, a source of plasma T ₃	Inactivate T ₃ and T ₄
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 ₃ (5'), T ₃ S (5)	T ₄ , rT ₃ (5')	T ₃ , T ₄ (5)
K _m	rT ₃ , 10 ⁻⁷ ; T ₄ , 10 ⁻⁶	10 ⁻⁹	10 ⁻⁹
Susceptibility to PTU	High	Absent	Absent
Response to increased T ₄	↑	↓	↑

BAT, brown adipose tissue; CNS, central nervous system; K_m, Michaelis-Menten constant; PTU, 6-n-propylthiouracil; rT₃, reverse triiodothyronine; T₃, triiodothyronine; T₃S, T₃SO₄; T₄, thyroxine.

Zdroje intracelulárních T3 a T4



D2 představuje zdroj doplňkového jaderného (substrátem je T4)

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

- Kortex
- BAT
- PIT

Fyziologický význam:

- Normální vývoj
- Regulace funkce štítné žlázy
- Chlad - termoregulace

Klinický přesah

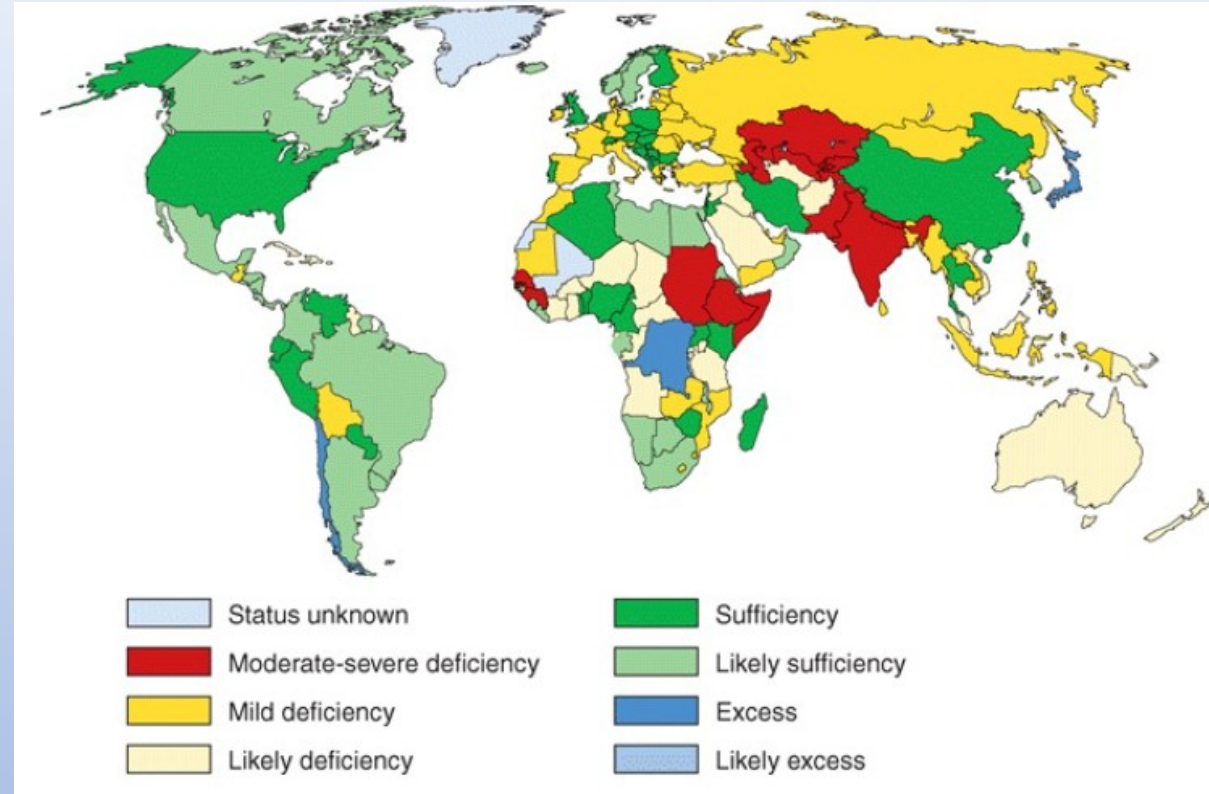
- Amiodaron (D1/D2 (-))
- Propylthiouracil (D1 (-))
- Glukokortikoidy (D3 (+))

Preferenční využití plasmatického T3

Dietární jód a jeho význam

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

- Biodostupnost organického i anorganického I
- ECF + Ery, sliny, žaludeční šťáva
- mateřské mléko
- I⁻ 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
- Vincentka

Deficit a nadbytek jodu

Deficit

- Prudký pokles T4, vzestup TSH
- Žádné změny v T3
- Zvýšení exprese 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 exprese NIS
- Okamžitá inhibice sekrece hormonů ŠZ



Fyziologické účinky hormonů štítné žlázy



- Nejaderné receptory
- Interakce s adaptorovými proteiny



- cAMP
 - MAPK
 - Ca²⁺-ATPáza (+)
 - Na⁺/K⁺ ATPáza (+)
 - Na⁺/H⁺ 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 β -adrenergních receptorů**
- (+) srdeční výdej a IVF
- (-) cévní rezistence
- změny v transkripční aktivitě:
 - Ca²⁺-ATPáza
 - Fosfolamban
 - Myosin
 - β -AR
 - AC
 - Na⁺/Ca²⁺ výměník, Na⁺/K⁺-ATPáza, napětově řízené IK

GIT

- (+) resorpce monosacharidů
- (+) motilita

Metabolismus

- **zvýšení bazálního metabolismu a spotřeby kyslíku v tkáních**
 - Stimulace Na⁺/K⁺-ATPázy, počtu a citlivosti β -adrenergních 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, fetální vývoj + 1. rok života) 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 Ca^{2+} ATPázy
- zvýšení tvorby těžkých řetězců myosinu α s vysokou afinitou k ATP

Kůže

- zvýšený obrat proteoglykanů

Krvetvorba

- zvýšená spotřeba kyslíku se zvýšenou tvorbou erythropoetinu
- 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 β -adrenergických receptorů lymfocytů
- urychlení involuce thymu

Funkce štítné žlázy během hladovění a nemoci

Hladovění

- Pokles plasm. T₃, vzestup rT₃, T₄ bez změny
 - Upregulace D3
 - Pokles spotřeby kyslíku
 - Zpomalení srdeční frekvence
 - Pozitivnější dusíková bilance
- = mechanismy šetřící energii a proteiny
- Chronická malnutrice – pokles plasm. T₃

Severity of Illness	Free T ₃	Free T ₄	Reverse T ₃	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; T₃, triiodothyronine; T₄, thyroxine; TSH, thyroid-stimulating hormone (thyrotropin).

Nemoc

- Změny konverze T₄ na T₃ (D2) – vazba na TSH
 - IL-6
 - Vzestup intra- a extracelulárních ROS = změny v aktivitě deiodáz – snížení konverze T₄ na T₃ ALE beze změny v D3
 - Možná terapie – infuze TSH + GHRP2
- Bipolární poruchy – (+) TSH, (-) T₄
 - Těžké deprese – (-) TSH, (+) T₄

Hormony a štítná žláza

Glukokortikoidy

- Nadbytek
 - Pokles pulzní sekrece TSH a sekrece TRH (ak.)
 - Snížení syntézy transportních proteinů
 - Zvýšení aktivity (exprese) D3
 - Vzestup rT3, pokles poměru T3/T4
- Nedostatek
 - Vzestup TSH

Pohlavní hormony

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

GH

- (+) T3, (-) T4
- Dejózázy (D3, -)

Hypothyreóza

Poruchy osy 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)
- Hypothyreóza 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



Hypo- versus hypertyreóza

Parameter	Hypotyreóza	Hypertyreóza
BMR	(-)	(+)
Metabolismus sacharidů	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	(-)	(+)
ANS	Cirkulující katecholaminy (N)	Zvýšená reaktivita – β -AR (+) Cirkulující katecholaminy (-)